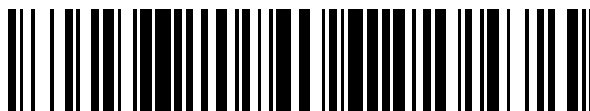


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 565**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2009 E 09789271 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2344494**

54 Título: **Aminotriazolopiridinas y su uso como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

31.07.2009 US 230479 P
08.09.2008 US 95217 P

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

06.09.2016

73 Titular/es:

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

BAHMANYAR, SOGOLE; BATES, R.J.;
BLEASE, KATE; CALABRESE, ANDREW ANTONY;
DANIEL, THOMAS ORAN; DELGADO, MERCEDES;
ELSNER, JAN; ERDMAN, PAUL;
FAHR, BRUCE; FERGUSON, GREGORY;
LEE, BRANDEN; NADOLNY, LISA;
PACKARD, GARRICK; PAPA, PATRICK;
PLANTEVIN-KRENITSKY, VERONIQUE;
RIGGS, JENNIFER; ROHANE, PATRICIA;
SANKAR, SABITA; SAPIENZA, JOHN;
SATOH, YOSHITAKA; SLOAN, VICTOR;
STEVENS, RANDALL; TEHRANI, LIDA;
TIKHE, JAYASHREE; TORRES, EDUARDO;
WALLACE, ANDREW;
WHITEFIELD, BRANDON WADE y
ZHAO, JINGJING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 565 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

Aminotriazolopiridinas y su uso como inhibidores de cinasas

1. Campo

5 En la presente memoria se proporcionan ciertos compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de dichos compuestos y dichos compuestos para su uso en métodos para tratar o prevenir el cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones metabólicas y afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una cinasa o una vía de cinasas.

2. Antecedentes

10 La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o la consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteína-cinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas de medicamentos. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Diversos inhibidores de proteína-cinasas se han empleado clínicamente en el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades, tales como el cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la diabetes y el ictus. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

15 Las proteína-cinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan un papel crítico en la señalización celular. Las proteína-cinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteína-cinasas están involucradas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero no limitadas a, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis, la inflamación y la angiogénesis.
20 Las disfunciones de la señalización celular se han asociado a muchas enfermedades, de las cuales las más caracterizadas incluyen la inflamación, el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señales por las citocinas y la asociación de moléculas señalizadoras a protooncogenes y genes supresores de tumores se han documentado bien. De forma similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteína-cinasas. Véase, p. ej., Sridhar *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas con ellas también se han asociado a la regulación de las proteína-cinasas. Park *et al.* *Cell* 101(7):777-787 (2000).

25 Las proteína-cinasas pueden dividirse en grupos amplios sobre la base de la identidad del aminoácido o los aminoácidos a los que se dirigen (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosina-cinasas incluyen las tirosina-cinasas receptoras (RTK), tales como los factores de crecimiento, y las tirosina-cinasas no receptoras, tales como la familia de cinasas src. También existen proteína-cinasas de doble especificidad que se dirigen tanto a la tirosina como a la serina/treonina, tales como las cinasas dependientes de ciclina (CDK) y las proteína-cinasas activadas por mitógeno (MAPK).
30

Debido a que las proteína-cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversas patologías. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína-cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados a numerosas patologías tales como, pero no limitadas a, el cáncer, las enfermedades inflamatorias, la angiogénesis anormal y las enfermedades relacionados con ella, la aterosclerosis, la degeneración macular, la diabetes, la obesidad y el dolor.
35

Uno de los eventos clave en la vía de señalización que sigue a la activación de los mastocitos es la activación de la tirosina-cinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y los trastornos alérgicos mediante la liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios. La agregación mediada por antígeno de FcεRI, el receptor de alta afinidad para IgE, da como resultado la activación de los mastocitos. Esto desencadena una serie de eventos de señalización que da como resultado la liberación de mediadores, incluyendo la histamina, las proteasas, los leucotrienos y las citocinas. Estos mediadores provocan el aumento de la permeabilidad vascular, la producción de moco, la broncoconstricción, la degradación tisular y la inflamación, desempeñando de este modo papeles clave en la etiología y los síntomas del asma y los trastornos alérgicos. La cinasa Syk actúa como un iniciador central de toda la señalización posterior que conduce a la liberación de mediadores. El papel crítico de la cinasa Syk en la vía de señalización se demostró por la inhibición completa de la liberación de mediadores mediante una proteína que contenía los dominios SH2 de la cinasa Syk que funcionaba como un inhibidor de la cinasa Syk (J. A. Taylor *et al.*, *Molec. and Cell. Biol.*, 15:4149-4157 (1995). Además, se descubrió que la agregación directa de Syk, introducida en una estirpe celular mastocítica como parte de una proteína transmembrana quimérica, es suficiente para estimular los eventos que conducen a la liberación de mediadores normalmente inducida por la agregación de FcεRI (V. M. Rivera *et al.*, *Molec. and Cell. Biol.*, 15:1582-1590 (1995)).
40
45
50

La activación y la actividad de la cinasa Syk es necesaria para la liberación de mediadores de los mastocitos mediada por FcεRI. Por tanto, los agentes que bloquean la actividad de la cinasa Syk actúan para bloquear la liberación de citocinas y mediadores alérgicos y proinflamatorios. Estos agentes tienen una utilidad potencial en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos incluyendo el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria aguda o del adulto (SDRA), la colitis ulcerosa, la enfermedad de
55

Crohn, la bronquitis, la conjuntivitis, la psoriasis, la esclerodermia, la urticaria, la dermatitis y la rinitis alérgica.

Además de los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas, incluyendo las células B, donde se cree que desempeña un papel esencial en la transducción de señales necesarias para la transición de las células B inmaduras a células B recirculantes maduras (M. Turner *et al.*, *Immunology Today*, 21:148 (2000). Se ha notificado que las células B desempeñan un papel importante en algunas afecciones inflamatorias tales como el lupus (O. T. Chan *et al.*, *Immunological Rev.*, 169:107-121 (1999) y la artritis reumatoide (A. Gause *et al.*, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001).

También se informó que Syk es un elemento de la cascada de señalización en el amiloide beta y las fibrillas de priones que conduce a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs *et al.*, *J. Neurosci.*, 19:928-939 (1999). Además, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por tanto, un Compuesto de Heteroarilo sería potencialmente útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades neuroinflamatorias relacionadas. Otro informe (Y. Kuno *et al.*, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001) demuestra que Syk desempeña un papel importante en la progresión maligna. Se descubrió que una proteína de fusión TEL-Syk transforma células hematopoyéticas, lo que indica un papel en la patogénesis de neoplasias hematopoyéticas. Por tanto, un Compuesto de Heteroarilo puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres.

Otras proteína-tirosina-cinasas involucradas en neoplasias hemáticas incluyen ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGFβR, PDGFαR, JAK2, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3 y FRK. Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina-cinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en la señalización de citocinas. Los sustratos aguas abajo de la familia JAK de cinasas incluyen el transductor de señales y el activador de las proteínas de transcripción (STAT). Se ha implicado a la señalización JAK/STAT en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales tales como las alergias, el asma, las enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de trasplantes (aloinjertos), la artritis reumatoide, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hemáticas tales como la leucemia y los linfomas (para una revisión de la intervención farmacéutica en la vía JAK/STAT véase Frank, *Mol. Med.* 5, 432:456 (1999) y Seidel *et al.*, *Oncogene* 19, 2645-2656 (2000). JAK2 es una diana bien validada con un fuerte potencial en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (TMP), que incluyen la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial, la mielofibrosis idiopática crónica, la metaplasia mieloide con mielofibrosis, la leucemia mieloide crónica, la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia eosinofílica crónica, el síndrome hipereosinofílico y la enfermedad mastocitaria sistémica.

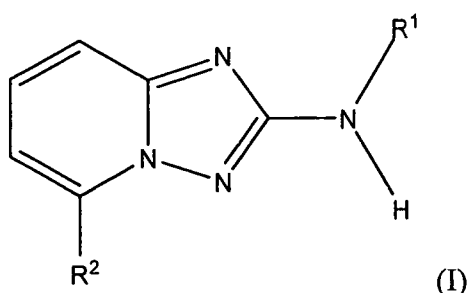
La tirosina-cinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (cinasa 2 del hígado fetal) y STK-I (cinasa 1 de células madre), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas. La cinasa receptora FLT3 se expresa en las células hematopoyéticas normales, la placenta, las gónadas y el cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa en niveles muy altos en las células de más del 80 % de los pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también puede encontrarse en las células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis blástica linfóide. Se ha notificado que la cinasa FLT3 está mutada en el 30 % de las leucemias mieloides agudas (LMA) y también en un subconjunto de leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (Gilliland *et al.*, *Blood* 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras más comunes en FLT3 son las duplicaciones en tándem internas dentro de la región yuxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, las inserciones o las deleciones en el dominio cinasa son menos comunes. Algunas de estas cinasas FLT3 mutantes son activas constitutivamente. Las mutaciones de FLT3 se han asociado a un mal pronóstico (Malempati *et al.*, *Blood*, 104, 11 (2004). Se están desarrollando más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra la LMA (Levis *et al.*, *Int. J. Hematol.*, 52, 100-107 (2005). Se ha notificado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces en la inducción de la apoptosis en estirpes celulares con mutaciones que activan la FLT3 y en la prolongación de la supervivencia de los ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de la médula ósea (Levis *et al.*, *Blood*, 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al.*, *Cancer Cell*, 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al.*, *Cancer Cell*, 1, 433-443 (2002); Yee *et al.*, *Blood*, 100, 2941-2949 (2002).

El documento WO03/057695 describe naftiridinas como inhibidores de la cinasa SYK.

La elucidación de lo intrincado de las vías de proteína-cinasas y de la complejidad de la relación y la interacción entre las diversas proteína-cinasas y vías de cinasas destaca la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína-cinasas que tengan una actividad beneficiosa sobre múltiples cinasas o múltiples vías de cinasas. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de nuevos moduladores de cinasas.

3. Compendio

En la presente memoria se proporcionan compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros o solvatos de los mismos, en donde R¹ y R² son como se definen en la presente memoria.

5 En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos de heteroarilo que se muestran en la Tabla 1 de la presente descripción y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros y solvatos de los mismos.

10 En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo y un medio de soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones la composición farmacéutica es adecuada para la administración por vía oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

15 En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo para su uso en métodos para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, el cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además la administración de ingredientes terapéuticos adicionales como se describen en la presente memoria.

20 En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo para su uso en métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa.

En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer.

25 Las presentes realizaciones pueden entenderse más en detalle por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, que pretenden ejemplificar las realizaciones no limitantes.

4. Descripción detallada

4.1. Definiciones

30 Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₇CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

40 Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un solo anillo cíclico o anillos múltiples condensados o unidos que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o unidos tales como adamantilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanona y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 átomos de carbono y, en otros, de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillo aromático-alifáticos fusionados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo de heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo (p. ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (p. ej., indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (p. ej., azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][2,3]triazolilo), benzoxazolilo (p. ej., benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclicos también pueden unirse a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo y imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillos condensados, incluyendo los que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, como, por ejemplo, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos unidos que contienen un heteroátomo tales como, pero no limitados a, quinucidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidínilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo (p. ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, homopiperazinilo, quinucidilo, indolilo (p. ej., indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizínilo, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][2,3]triazolilo), bencimidazolilo (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (p. ej., azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y grupos tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero no limitados a, grupos piridilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con diversos sustituyentes tales como los que se enumeran a continuación.

Un grupo "aralquilo" es un radical de fórmula: -alquil-arilo, en donde el alquilo y el arilo se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo o tanto en las porciones alquilo como arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen pero no se limitan a los grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde el alquilo y el heterociclilo se han definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo o tanto en las porciones alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen pero no se limitan a 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde el alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde el alquilo se ha definido anteriormente.

5 Un grupo "amino" es un radical de fórmula: $-NH_2$.

Un grupo "alquilamino" es un radical de fórmula: $-NH$ -alquilo o $-N$ (alquilo)₂, en donde cada alquilo es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "carboxi" es un radical de fórmula: $-C(O)OH$.

10 Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de fórmula: $-C(O)N(R^\#)_2$, $-C(O)NH(R^\#)$ o $-C(O)NH_2$, en donde cada $R^\#$ es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en la presente memoria.

Un grupo "acilamino" es un radical de fórmula: $-NHC(O)(R^\#)$ o $-N$ (alquil) $C(O)(R^\#)$, en donde cada alquilo y $R^\#$ son independientemente como se han definido anteriormente.

15 Un grupo "sulfonilamino" es un radical de fórmula: $-NHSO_2(R^\#)$ o $-N$ (alquil) $SO_2(R^\#)$, en donde cada alquilo y $R^\#$ se han definido anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de fórmula: $-N$ (alquil) $C(O)N(R^\#)_2$, $-N$ (alquil) $C(O)NH(R^\#)$, $-N$ (alquil) $C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^\#)_2$, $-NHC(O)NH(R^\#)$ o $-NH(CO)NHR^\#$, en donde cada alquilo y $R^\#$ son independientemente como se han definido anteriormente.

20 En una realización, cuando se dice que los grupos descritos en la presente memoria están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Son ejemplos ilustrativos de sustituyentes los que se encuentran en los compuestos y realizaciones a modo de ejemplo como se describen en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; aminado; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$, O (alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); monocíclico o arilo o heteroarilo policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., fenilo, naftilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilo alcoxi.

35 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "compuesto de heteroarilo" se refiere a compuestos de fórmula (I) así como a realizaciones adicionales proporcionadas en la presente memoria. En una realización, un "compuesto de heteroarilo" es un compuesto que se expone en la Tabla 1. La expresión "compuesto de heteroarilo" incluye sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros y solvatos de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

40 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos atóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, benenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos atóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas por tanto incluyen las sales de hidrocloruro y de mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

55 Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto de heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En algunas realizaciones, el

solvato es un hidrato. Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto de heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

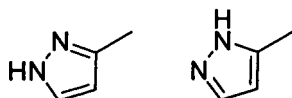
5 Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de compuesto de heteroarilo que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de heteroarilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de heteroarilo que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmff).

15 Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto de heteroarilo que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos. Todas las formas isoméricas de este tipo se incluyen dentro de las realizaciones descritas en la presente memoria, incluyendo las mezclas de los mismos.

20 El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos de heteroarilo, así como el uso de mezclas de aquellas formas están incluidos en las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de heteroarilo particular en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, p. ej., Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, Nueva York, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

35 También debe señalarse que los compuestos de heteroarilo pueden incluir los isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos de heteroarilo se aíslan, ya sea como el isómero E o el Z. En otras realizaciones, los compuestos de heteroarilo son una mezcla de los isómeros E y Z.

40 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isómeras, que se denominan tautómeros el uno del otro:



50 Como se entiende fácilmente por un experto en la técnica, una amplia diversidad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomería y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

También debe señalarse que los compuestos de heteroarilo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C), o pueden estar

enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se emplea en la presente memoria, un "isotopólogo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos frente al cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayo de unión y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria, ya sean radiactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporcionan isotopólogos de los compuestos de heteroarilo, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos de heteroarilo enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

"Tratar" como se emplea en la presente memoria, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o una ralentización o detención de la progresión o el empeoramiento adicionales de los síntomas, o una prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidad eficaz" con respecto a un compuesto de heteroarilo puede significar una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento adicionales de los síntomas, o prevenir o proporcionar una profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, tales como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, el cáncer, afecciones metabólicas o afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una cinasa o una vía de cinasas, en una realización, la vía de Syk, FLT-3, JAK1 y/o JAK2. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de heteroarilo inhibe la cinasa en una célula al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la cinasa en una célula sin tratar. La cantidad eficaz del compuesto de heteroarilo, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en una unidad de dosificación para la administración tanto oral como parenteral.

Un "inhibidor de cinasa" dentro del presente contexto es un compuesto que a una concentración de 10^{-6} μM inhibe la capacidad de fosforilación de la enzima cinasa en aproximadamente el 50 % o más del 50 %, como se determina por los ensayos enzimáticos de HTRF como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la cinasa es la cinasa Syk, en otros, la cinasa es Syk, FLT3, JAK1 y/o JAK2.

"Receptor Fc" se refiere a un miembro de la familia de moléculas de superficie celular que se une a la porción Fc (que contiene la región constante específica) de una inmunoglobulina. Cada receptor Fc se une a inmunoglobulinas de un tipo específico. Por ejemplo, el receptor alfa Fc ("FcaR") se une a IgA, el FceR se une a la IgE y el FcyR se une a IgG.

La familia FcaR incluye el receptor de Ig polimérico implicado en el transporte epitelial de IgA/IgM, el receptor específico mieloide RcaRI (también llamado CD89), el Fca μ R y al menos dos receptores de IgA alternativos (para una revisión reciente, véase Monteiro y van de Winkel, 2003, *Annu. Rev. Immunol.*, publicación electrónica avanzada. El FcaRI se expresa en neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y células de Kupfer. El FcaRI incluye una cadena alfa y el homodímero gamma de FcR que lleva un motivo de activación (ITAM) en el dominio citoplásmico y fosforila la cinasa Syk.

La familia FceR incluye dos tipos, denominados FceRI y FceRII (también conocido como CD23). FceRI es un receptor de alta afinidad que se encuentra en mastocitos, basófilos y eosinófilos que ancla IgE monomérica a la superficie celular. El FceRI posee una cadena alfa, una cadena beta y el homodímero de cadenas gamma analizado anteriormente. El FceRII es un receptor de baja afinidad expresado en fagocitos mononucleares, linfocitos B, eosinófilos y plaquetas. El FceRII comprende una sola cadena polipeptídica y no incluye el homodímero de cadenas gamma.

La familia FcyR incluye tres tipos, denominados FcyRI (también conocido como CD64), FcyRII (también conocido como CD32) y FcyRIII (también conocido como CD16). FcyRI es un receptor de alta afinidad que se encuentra en mastocitos, basófilos, mononucleares, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y fagocíticas que ancla IgG monomérica a la superficie celular. El FcyRI incluye una cadena alfa y el dímero de cadenas gamma compartido por FcaRI y Fc β RI.

El FcyRII es un receptor de baja afinidad expresado en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos B. El FcyRII incluye una cadena alfa y no incluye el homodímero de cadenas gamma analizado anteriormente.

El FcγRIII es un receptor de baja afinidad expresado en NK, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. Comprende una cadena alfa y el homodímero gamma compartido por FcαRI, FcεRI y FcγRI.

5 "Trastorno proliferativo celular" se refiere a un trastorno caracterizado por la proliferación anormal de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con respecto a la tasa de crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de los controles normales que influyen en el crecimiento y la división celulares. Por tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo pueden tener las mismas tasas de división celular que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito del "trastorno proliferativo celular" está la neoplasia o tumor, que es un crecimiento anormal de tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o metastatizar nuevos sitios de colonización.

10 "Neoplasia hematopoyética" se refiere a un trastorno proliferativo celular que surge de células del linaje hematopoyético. En general, la hematopoyesis es el proceso fisiológico por el cual las células indiferenciadas o células madre se desarrollan en diversas células que se encuentran en la sangre periférica. En la fase inicial del desarrollo, las células madre hematopoyéticas, que normalmente se encuentran en la médula ósea, experimentan una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que se comprometen en dos vías principales de desarrollo: el linaje linfóide y el linaje mielóide. Las células progenitoras comprometidas del linaje mielóide se diferencian en tres grandes subramas que comprenden las vías de desarrollo de eritroides, megacariocitos y granulocitos/monocitos. Una vía adicional conduce a la formación de las células dendríticas, que están involucradas en la presentación de antígenos. El linaje eritroide da origen a los glóbulos rojos, mientras que el linaje megacariocítico da origen a las plaquetas sanguíneas. Las células comprometidas del linaje de los granulocitos/monocitos se dividen en vías de desarrollo de granulocitos o monocitos, conduciendo la primera vía a la formación de los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos y dando origen la última vía a los monocitos y los macrófagos sanguíneos.

15 "Neoplasia linfóide" se refiere un trastorno proliferativo que involucra células del linaje linfóide de la hematopoyesis. Las neoplasias linfoides pueden surgir de células madre hematopoyéticas, así como células progenitoras comprometidas a la vía linfóide, células precursoras y células diferenciadas terminalmente. Estas neoplasias pueden subdividirse sobre la base de los atributos fenotípicos de las células aberrantes o el estado diferenciado a partir del cual surgen las células anormales. Las subdivisiones incluyen, entre otras, las neoplasias de las células B, las neoplasias de los linfocitos T, las neoplasias de las células NK y el linfoma de Hodgkin.

20 "Neoplasia mielóide" se refiere a un trastorno proliferativo de las células del linaje mielóide de la hematopoyesis. Las neoplasias pueden surgir de células madre hematopoyéticas, células progenitoras comprometidas a la vía mielóide, células precursoras y células diferenciadas terminalmente. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse sobre la base de los atributos fenotípicos de las células aberrantes o el estado diferenciado a partir del cual surgen las células anormales. Las subdivisiones incluyen, entre otras, las enfermedades mieloproliferativas, las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, los síndromes mielodisplásicos, la leucemia mielóide aguda y la leucemia bifenotípica aguda.

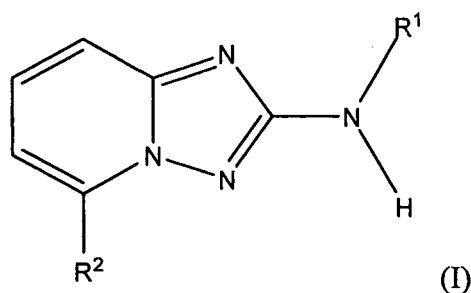
25 "Tumor mediado por virus" se refiere a una neoplasia o un tumor asociados a la infección viral o a una actividad de un producto codificado por virus. La neoplasia puede surgir de la presencia de un virus latente integrado en el genoma celular o surgir de la actividad de un producto génico asociado a un virus. La infección con el virus no necesita estar estrechamente relacionada en el tiempo con la formación de tumores en que los periodos de incubación pueden extenderse de meses a años antes del desarrollo de un fenotipo tumoral. Debido a que en algunas realizaciones, los tratamientos de la presente memoria se refieren al uso de compuestos de heteroarilo inhibidores de Syk, los tumores asociados a virus aplicables son aquellos en los que la modulación viral de la actividad Syk está relacionada con la proliferación celular aberrante. Se puede actuar sobre cualquier virus, incluyendo los virus ARN y ADN y los virus que residen en un episoma o que se integran en el genoma celular, en el que la activación de Syk es una consecuencia de la infección por virus, usando los métodos de la presente memoria.

30 "Metástasis tumoral" se refiere a la capacidad de las células tumorales para migrar desde el sitio original del tumor y colonizar otros tejidos. Los tumores formados a partir de células que se han diseminado se denominan "tumores secundarios" y contienen células que son similares a las del tumor original "primario". Los tumores metastásicos se forman normalmente por la migración de células tumorales desde el sitio original del tumor a través de la sangre y del sistema linfático a otros tejidos.

35 Los términos "paciente" y "sujeto" incluyen un animal, incluyendo, pero no limitado a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya. En una realización, el sujeto es un mamífero, en otra, un ser humano. En ciertas realizaciones, un paciente o sujeto "que lo necesite" es un paciente o sujeto que tiene una determinada enfermedad o trastorno o está en riesgo de tener una enfermedad o trastorno.

4.2 Compuestos de heteroarilo

En la presente memoria se proporcionan compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros y solvatos de los mismos, en donde:

R^1 es un arilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^2 es un alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NHC(=O)R^3$, $-(CH_2)_0-2CR^6(OR^3)R^4$, o un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, bencisoxazolilo o isoindolin-1-onilo.

R^3 y R^4 son cada vez que aparecen, independientemente, $-H$, un alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

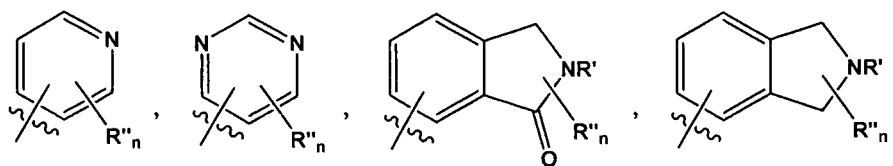
R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

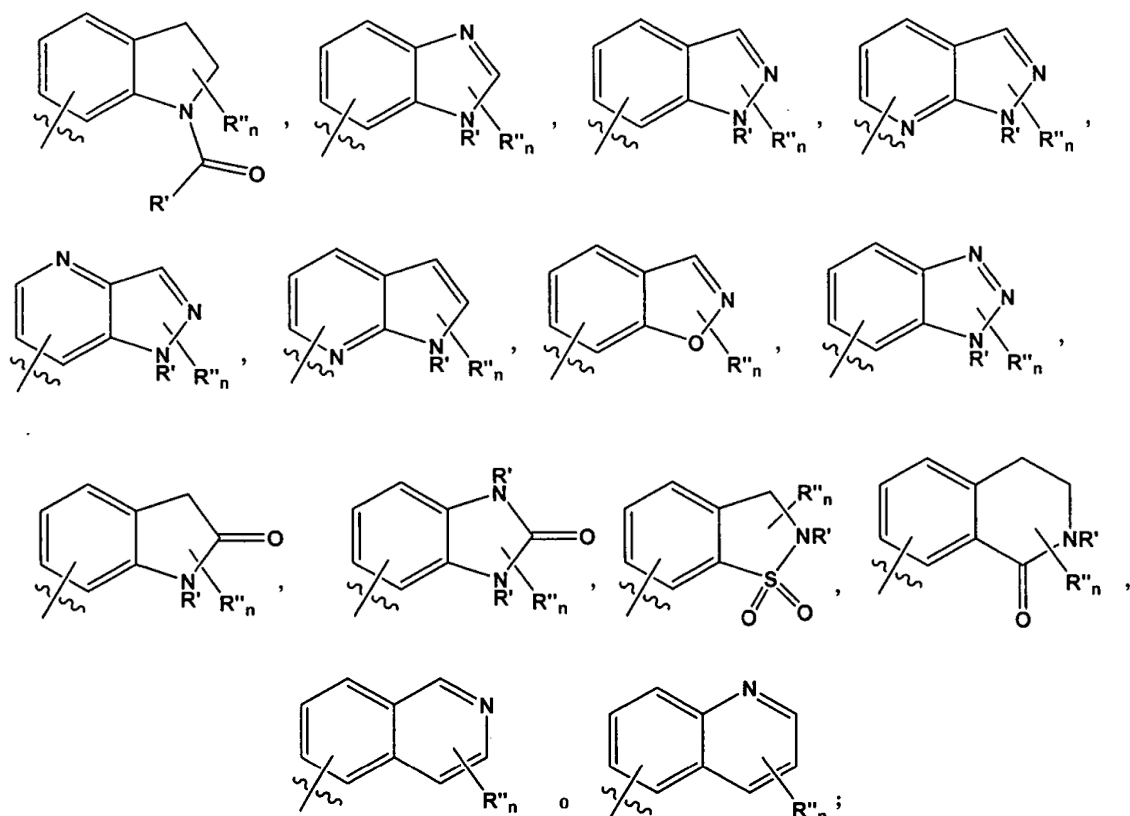
R^6 es $-H$, o un alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, o junto con R^4 y los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir.

En una realización, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 es un arilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, un fenilo sustituido o sin sustituir. En algunas de dichas realizaciones, R^1 es fenilo, sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, $-CN$, $-(alquil\ C_{0-4})NR_2$, $-O(alquil\ C_{1-4})NR_2$, $-NR_2$, o $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente H, un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, o un heterociclilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^1 es fenilo, sustituido con uno o más de $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CN$, hidroxilo, carboxi, metilo, $-(alquil\ C_{0-4})NH_2$, $-(alquil\ C_{0-4})NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-O(alquilo\ C_{1-4})$, $-O(alquil\ C_{1-4})O(alquilo\ C_{1-4})$, $-O(alquil\ C_{1-4})NH_2$, $-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(=O)NH(piperidilo\ sustituido\ o\ sin\ sustituir)$ o un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de morfolinilo, triazolilo, pirrolidilo, imidazolilo o pirrolidinonilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 es un heterociclilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^1 es un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de isoindolin-1-onilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolin-2-onilo, quinolinilo, dihidroisoquinolin-1-onilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, dihidrobencisotiazol-1,1-dionilo o pirrolopiridilo. En algunas de dichas realizaciones, R^1 está sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, $-CN$, $-OR$, $-NR_2$, $-(alquil\ C_{1-4})NR_2$, $-C(=O)NR_2$ o $-C(O)R$, en donde cada R es independientemente $-H$, un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

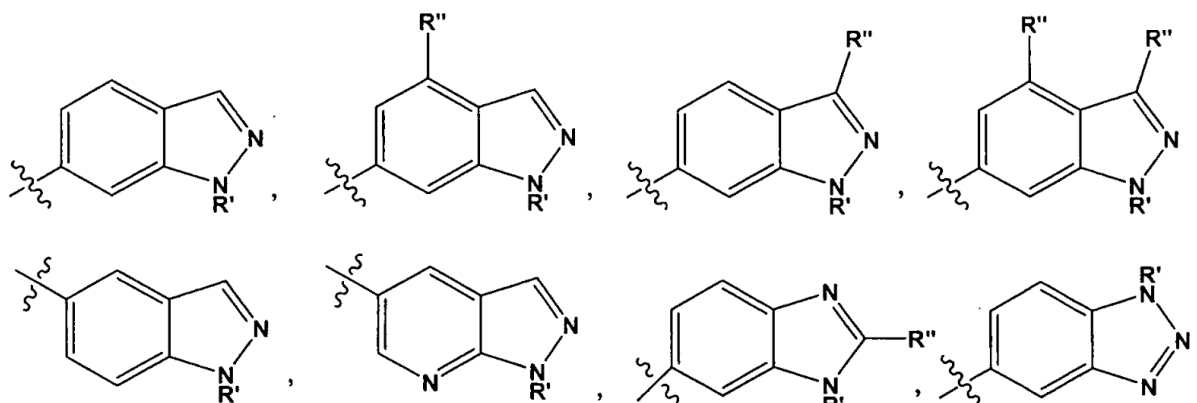
En algunas de dichas realizaciones, R^1 es

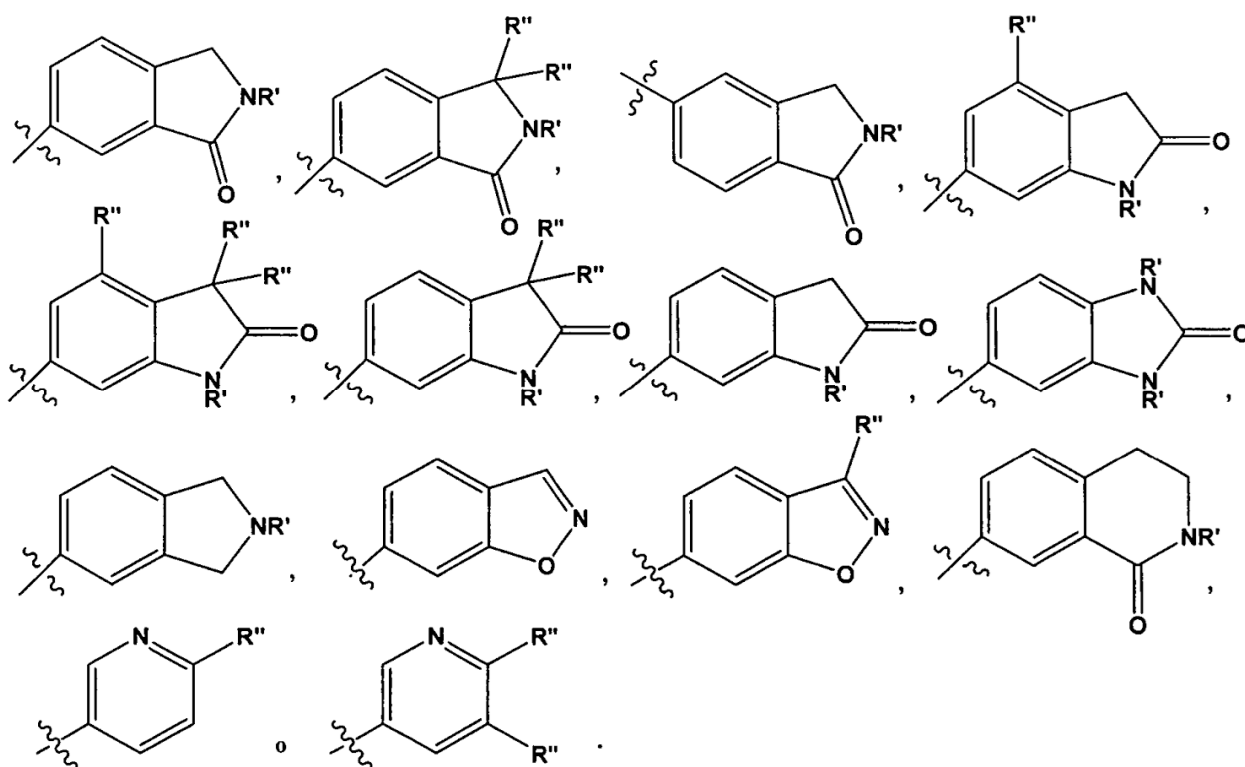




5 en donde R' es $-H$, o un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, $-CN$, $-OR$, $-NR_2$, $-(alquilo\ C_{1-4})NR_2$, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente $-H$, un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y n es 0-2.

10 Se entenderá por los expertos en la técnica que cualquiera de los sustituyentes R'' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1 es





En algunas realizaciones, R' es -H, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂NH₂ o -(CH₂)₂OCH₃. En otras realizaciones, R'' es -F, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -NH(alquilo C₁₋₃)NH₂, -NH(CH₂)₂OH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂NH₂, -O(CH₂)₂pirrolidilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NH(CH₂)₂pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o sin sustituir), piperidilo sustituido o sin sustituir, -NH(tetrahidropirano sustituido o sin sustituir) o morfolinilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R² es un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R² es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o *tert*-butilo, opcionalmente sustituido con uno o más de -OH, -C(O)NH₂, -NH₂, alquilamino, -NHCH₂C(=O)NH₂, ciclopentilo, ciclopentanol, ciclohexilo, ciclohexanol o 1-metilciclohexanol-4-ilo. En algunas realizaciones, R² es un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, R² es ciclohexilo. En otras realizaciones, R² es un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, -CH₂-azetidino, -CH₂-piperidilo, -CH₂-piridin-2(1H)-onilo, -CH₂-piridilo, -CH₂-piperazin-2-onilo, -CH₂-piperazin-2,6-dionilo, -CH₂-piperazino, -CH₂-pirrolidilo, -CH₂-1,4-dioxano, -CH₂-piperidin-2,6-dionilo, -CH₂-imidazolidino, -CH₂-imidazolidin-4-onilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tetrahidropirimidin-2(1H)-onilo, -CH₂-1,4-diazepan-5-onilo, -CH₂-tetrahidro-2H-pirano o -CH₂-imidazolidin-2,4-dionilo; en donde el heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -OH, -(CH₂)OH o -C(=O)NH₂. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R² es -CF₂-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo) o -CF₂-(1,4-dioxano-2-ilo).

En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R² es -NR³R⁴. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R² es -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)(cicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(cicloalquilo), -NH(cicloalquilalquilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo C₁₋₆)(heterociclilo) o -NH(heterociclilalquilo), en donde cada alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está independientemente sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R² es -NH(metilo), -N(metilo)₂, -N(metil)etilo, -NH(etilo), -NH(propilo), -NH(isopropilo), -NH(ciclopentilo), -NH(ciclohexilo), -N(ciclohexil)metilo, -NHCH₂(ciclopentilo), -NHCH₂(ciclohexilo), -NH(fenilo), -NH(piridilo), -NH(piperidilo), -NH(tetrahidro-2H-pirano), -N(metil)(tetrahidro-2H-pirano), -NH(azepano), -NH(tetrahidrofuranilo), -N(metil)(tetrahidrofuranilo), -NH(pirrolidilo) o -NHCH₂(tetrahidro-2H-pirano), en donde cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-pirano, azepano o tetrahidrofuranilo está independientemente sustituido o sin sustituir. En algunas de dichas realizaciones, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-pirano, azepano o tetrahidrofuranilo, está sustituido con uno o más de fenilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, -NR₂, -OR o -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

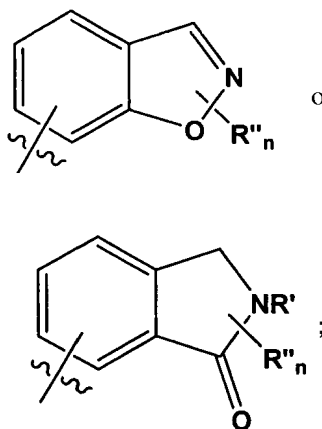
En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R² es -NHC(=O)R³, en donde R³ es un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir. En otras, R² es -C(=O)NR³R⁴, y R³ y R⁴ son

independientemente -H o un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, o un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otras más, R^2 es $-OR^3$. En algunas de dichas realizaciones, R^3 es ciclohexilo, metilo, etilo, propilo, piperidilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo, $-CH_2$ (pirrolidilo) o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de $-OH$, $-NH_2$, o $-(C=O)NH_2$. En otras realizaciones más, R^2 es $-C(=O)R^5$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^5 es fenilo.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R^2 es $-(CH_2)_0-2CR^6(OR^3)R^4$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^2 es $-CH(OR^3)R^4$. En algunas de dichas realizaciones, R^3 es -H y R^4 es fenilo, piperidilo, piridilo, pirimidin-4(3H)-onilo o tetrahydrofuranilo. En algunas otras realizaciones, R^3 es -H y R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo piperidilo.

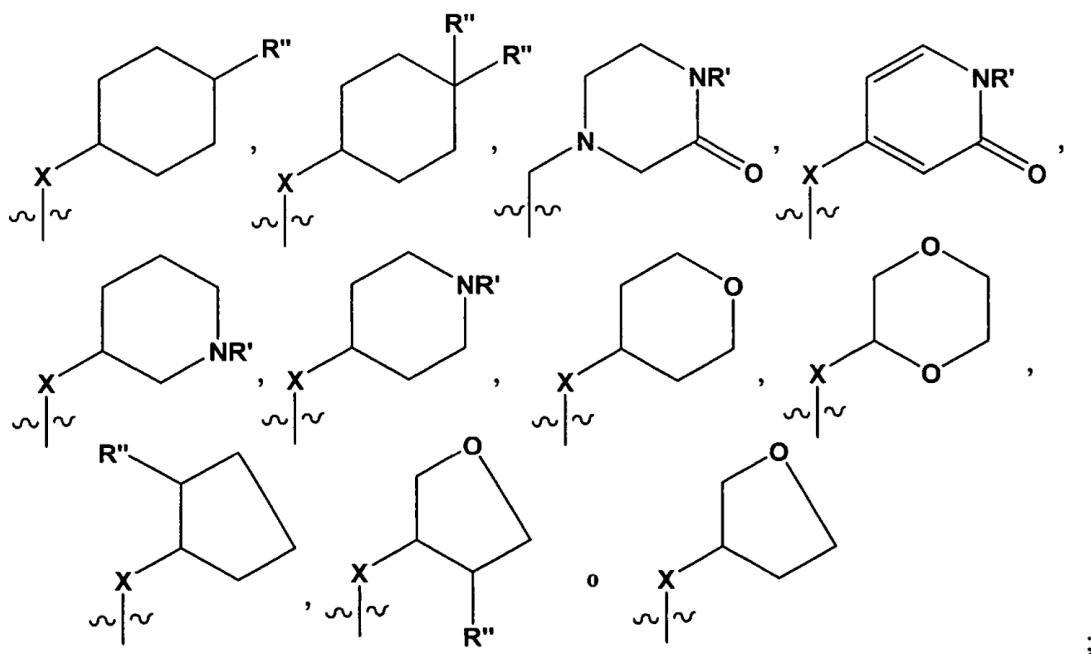
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de fórmula (I), en donde R^2 es un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, bencisoxazolilo o isoindolin-1-onilo. En algunas de dichas realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, $-OR$, $-NR_2$, o $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 15 En algunas realizaciones, R^2 es



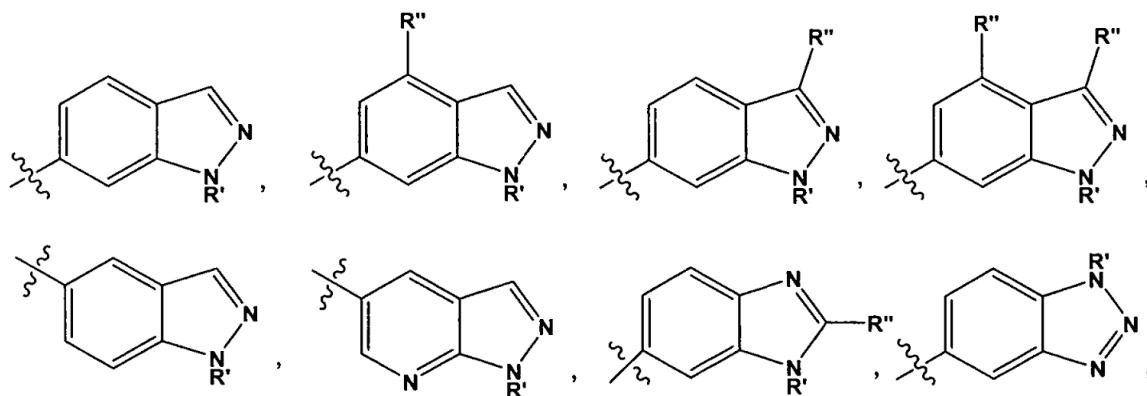
- 20 en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, $-CN$, $-OR$, $-NR_2$, $-(alquil\ C_{1-4})NR_2$, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y $n = 0-2$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R'' es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2$ (pirrolidilo) o piperazinilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Se entenderá por los expertos en la técnica que cualquiera de los sustituyentes R'' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^2 es $-(alquilo\ C_{1-4})$, $-(alquilo\ C_{1-4})OH$,

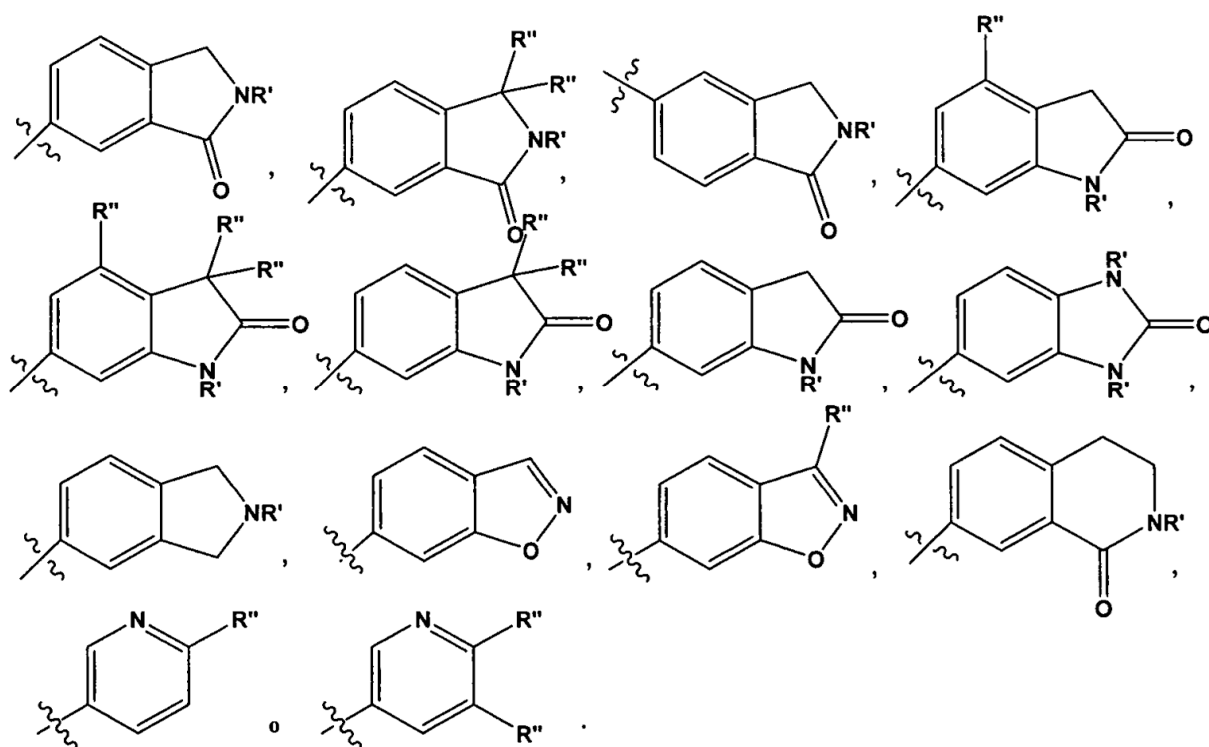


5 en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir; y X = CH₂, CF₂ o NR'.

En ciertas realizaciones, los compuestos de heteroarilo tienen un grupo R¹ expuesto en la presente memoria y un grupo R² expuesto en la presente memoria. En algunas de dichas realizaciones donde R² es como se describe en la presente memoria, R¹ es



10



en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y n es 0-2. En algunas de dichas realizaciones, R'' es -F, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -NH(alquil C₁₋₃)NH₂, -NH(CH₂)₂OH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂NH₂, -O(CH₂)₂pirrolidilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH(CH₃)OH, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₂OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NH(CH₂)₂pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o sin sustituir), -NH(tetrahidropirano sustituido o sin sustituir), -CH₂(pirrolidilo), piperidilo sustituido o sin sustituir, morfolinilo sustituido o sin sustituir o piperazinilo sustituido o sin sustituir.

En una realización, el compuesto de heteroarilo es un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde el compuesto a una concentración de 10⁶ μM inhibe Syk en al menos aproximadamente el 50 %.

Las realizaciones adicionales proporcionadas en la presente memoria incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto de heteroarilo es:

1-metil-N³-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

N³-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

1-metil-N³-(piperidin-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2(3H)-ona;

cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;

N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-4-(2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

N-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina;

cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

- N^2 -(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)- N^5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3,4-trimetilindolin-2-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 N^2 -(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)- N^5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5 cis-4-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 (R)- N^2 -(3-metil-1H-indazol-5-il)- N^5 -(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N^2 -(3-metil-1H-indazol-5-il)- N^5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 10 1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;
 (S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 15 (R)-1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;
 3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 20 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N^5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)- N^2 -(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 4-((2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;
 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 25 (S)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona;
 1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;
 30 3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-4-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 N^2 -(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)- N^5 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 35 1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 2-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 2-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

- trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 N-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N²-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 5 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2ona;
 1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 6-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 (S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
- 10 4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2ona;
 5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
- 15 N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N²-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-4-(2-(4-fluoro-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 20 (±)-cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofuran-3-ol;
 (±)-trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofuran-3-ol;
 (R)-N²-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3-metil-1-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)azetidid-3-ol;
- 25 6-(5-(3-hidroxi-azetidid-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona;
- 30 trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (1S,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (1R,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
- 35 (1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (1S,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (S)-N²-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

- 4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
5-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-(2-hidroxietyl)indolin-2-ona;
2-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
- 5 cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
4-((2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
N⁵-metil-N²-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
2-(metil(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)etanol;
cis-4-(2-(1-(2-hidroxietyl)-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 10 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona;
6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona;
cis-4-(2-(1-(2-metoxietyl)-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
cis-4-(2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 cis-4-(2-(1-etil-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietyl)isoindolin-1-ona;
N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;
trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 20 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona;
cis-4-(2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
(R)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;
cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietyl)isoindolin-1-ona;
- 25 (±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;
4-((2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
N²-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona;
- 30 (1S,2S)-2-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 2);
1-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidina-3-ol;
cis-4-(2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 cis-4-(2-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
cis-4-(2-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

- N^2 -(3-metil-1H-indazol-6-il)- N^5 -((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 (S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;
 cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);
 5 cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);
 trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);
 trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);
 cis-1-(hidroximetil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 10 4-((2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 (\pm)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 cis-4-(2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1);
 (\pm)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;
 15 1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 20 cis-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 trans-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 4-(5-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 cis-4-(2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N-metil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 25 cis-4-(2-(3-etil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (\pm)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 (R)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 30 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
 35 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
 5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 (1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidín-3-il)metanol;

- cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
- cis-4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona;
- 5 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2,6-diona;
- cis-N⁵-(4-metoxiciclohexil)-N⁵-metil-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol;
- N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 5-(5-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
- 10 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona;
- (1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;
- (R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;
- (1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-il)metanol;
- 15 (1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol;
- (S)-3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- cis-4-(2-(2-(2-hidroxi-etoksi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 20 cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
- 3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- cis-4-(5-(4-aminociclohexiloksi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 25 N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloksi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- (6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
- 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;
- 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidin-3-ol;
- (R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- 30 (S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
- trans-4-(5-(4-aminociclohexiloksi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(3-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoksi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- cis-4-(2-(6-(metilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 5-(2-aminoetoksi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

- cis-4-(2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
 (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;
 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;
- 5 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona;
 (R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)propan-1-ol;
 cis-6-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
- 10 4-(5-(2-idroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 5-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-4-(2-(3,4-difluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 cis-4-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)etanol;
 cis-3-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
 cis-2-fluoro-5-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 20 cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-4-(2-(2-fluoropiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;
- 25 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;
 (R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
 (S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
- 30 N⁵-isopropil-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
 (R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;
 (1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;
 cis-3-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

- cis-4-(2-(3-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-3-fluoro-4-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- cis-3-fluoro-4-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 5 cis-4-(2-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(p-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida;
- cis-2-fluoro-4-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- cis-3-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 10 cis-4-(2-(piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 cis-4-(2-(3-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (1S,2R)-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
- cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
- 20 cis-4-(2-(6-(2-idroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- (R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- (S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 4-(5-(cis-4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo,
- 25 cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 30 cis-5-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)nicotinamida;
- cis-5-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
- cis-5-(5-(4-idroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
- 5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- (±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 (1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
- trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;
- (1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

- (1R,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol;
 5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
 cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;
 trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;
 10 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 cis-4-(2-(piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 15 cis-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 20 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;
 trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;
 trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 25 5-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol;
 cis-4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-N²-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida;
 30 (1R,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
 cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
 35 (S)-N²-(6-morfolinopiridin-3-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;
 (S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;

- trans-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-2-ol;
 cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol;
 (1S,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 5 (1S,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1R,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1R,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 10 5-(2-((metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol;
 4-(5-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida,
 N⁵-(azepan-3-il)-N²-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 15 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;
 2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol;
 4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 (S)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 20 (R)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(4-fluorofenil)-5-(1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N²-fenil-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 25 5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-metil-4-(5-(tetrahidroxifran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida;
 (R)-N²-(isoindolin-5-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 30 (S)-N²-(isoindolin-5-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida;
 cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 35 (S)-N²-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

- 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina;
 (R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;
 5 (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;
 (R)-N²-(4-fluorofenil)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(4-fluorofenil)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 10 (S)-N²-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 trans-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 15 cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N⁵-metil-N²,N⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-N²-fenil-N⁵-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-fenil-N⁵-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 20 (R)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N⁵,N⁵-dimetil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-fenil-5-(piperidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;
 (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;
 25 5-(2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N²-fenil-N⁵-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-(1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 30 5-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina;
 5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol;
 35 trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;

- 2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 (R)-N²-fenil-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 5 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piridin-3-il)metanol;
 (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol;
 5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 10 (S)-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamida;
 5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-N²-fenil-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-N⁵-(4-aminociclohexil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- 15 fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona;
 5-(ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 20 5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 trans-N⁵-(4-aminociclohexil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxamida;
 5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 25 N²-fenil-N⁵-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isobutiramida;
 N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida;
 N²,N⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- 30 N⁵-isopropil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N⁵-(tetraidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 1-metil-5-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 4-((2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 N²-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N⁵-(tetraidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- 35 N-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 6-(5-(difluoro(tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 3-metil-N-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina;

- 3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina;
 N²-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-4-(2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 5 N⁵-metil-N²-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina;
 6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo;
- 10 3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 N²-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 15 N²-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona;
 (S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;
- 20 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona;
 N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
- 25 5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-((1,4-dioxan-2-il)difluorometil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 N²-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
- 30 cis-4-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 1-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; o
 3,3-dimetil-6-(5-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.
- 35 Se proporcionan adicionalmente los siguientes compuestos de heteroarilo:
 N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-fluorofenil)-N-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

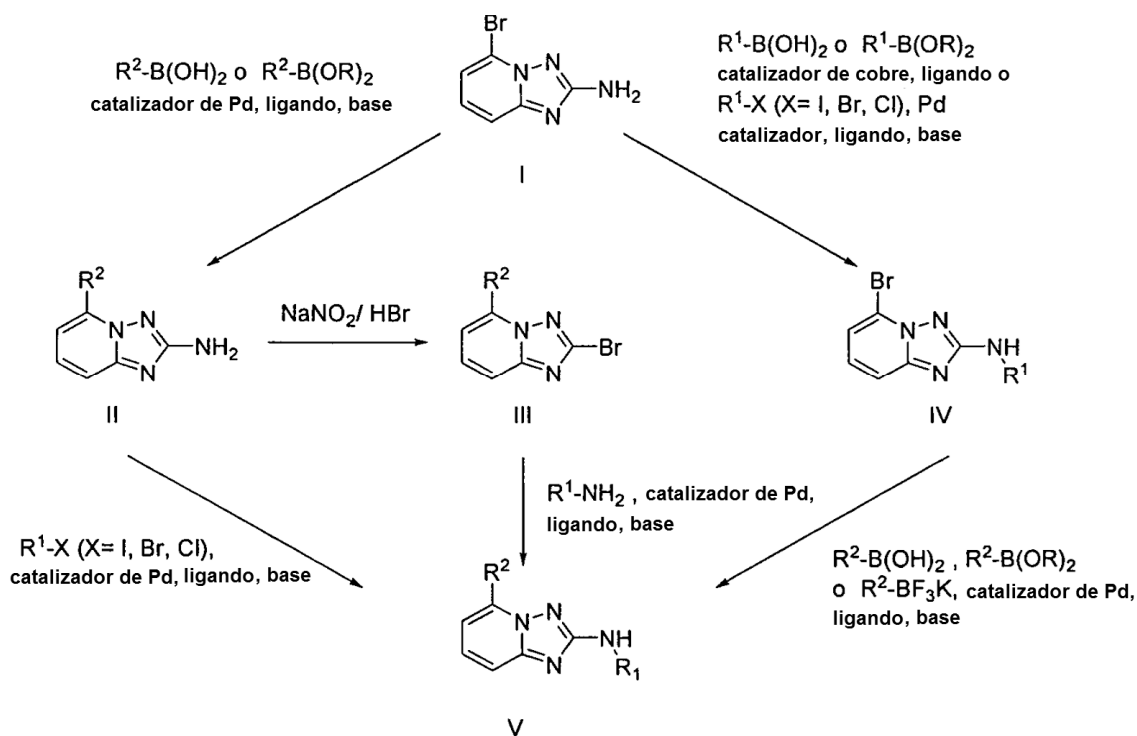
- (6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
 5-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida;
 4-(5-(3-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 5 4-(5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 3-(2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 10 4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 3-(2-(benzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 4-(5-(3-hidroxfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 3-(2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 15 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina;
 4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 3-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 4-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 20 4-(5-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-N³-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina;
 3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 ácido 4-(5-(3-hidroxfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico;
 6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol;
 25 3-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 ácido 4-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzoico;
 ácido 3-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzoico
 N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 30 3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-hidroxfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
 1-metil-N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;
 4-(5-(3-hidroxfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 35 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-aminadiona;
 N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N²-(2-aminoetil)-N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;

- N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;
 N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N⁵-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3,5-diamina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-amina;
 5 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3,6-diamina;
 2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina;
 10 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina;
 1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
 N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 15 N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;
 5-fenil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 20 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina;
 1-(5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-il)etanona;
 N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 25 4-(5-(3-idroksifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
 3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 30 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
 N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 35 5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-fenil-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo;

- 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida;
 N-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida;
 N-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida;
 5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 5 5-(3-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(4-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzocitrilo;
 5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida;
- 10 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida;
 5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 5-(4-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
- 15 2-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N¹,N¹-dimetil-N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzeno-1,4-diamina;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 20 5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina; o
 N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros o solvatos de los mismos.

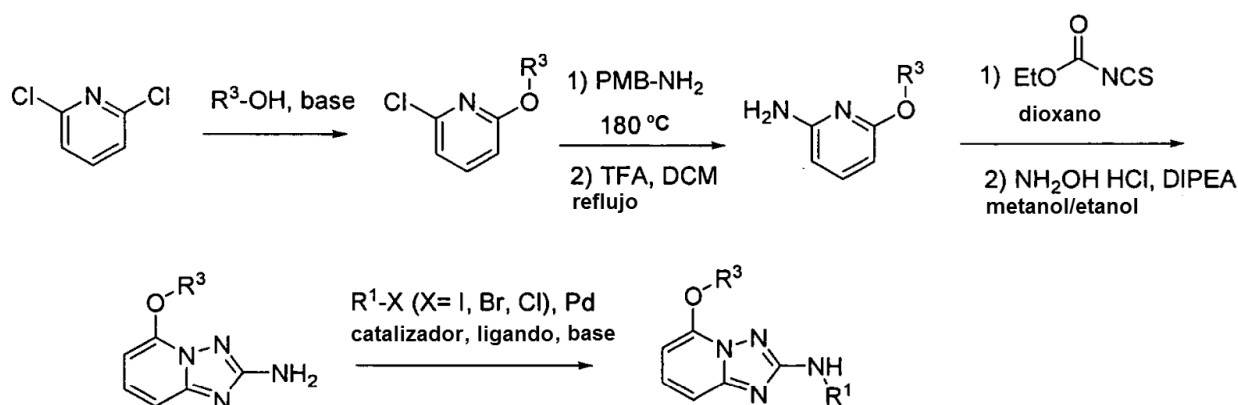
4.3 Métodos para hacer compuestos de heteroarilo

- 25 Los compuestos de heteroarilo pueden hacerse por un experto en la técnica usando síntesis orgánicas convencionales y materiales disponibles en el mercado. A modo de ejemplo y no de limitación, los compuestos de heteroarilo pueden prepararse como se esboza en los Esquemas 1-12 que se muestran a continuación, así como en los ejemplos que se exponen en la Sección 5.1. Cabe señalar que un experto en la técnica puede modificar los procedimientos que se exponen en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar al producto deseado.
- 30 **Esquema 1**



- Los compuestos de heteroarilo pueden sintetizarse a partir del compuesto I, mediante el tratamiento con un ácido borónico o éster de boronato apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como acetato de paladio), ligando (tal como trifenilfosfina o triciclohexilfosfina) y base (tal como fosfato de potasio o fluoruro de cesio) para introducir el sustituyente R^2 (véase el compuesto II). Después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio) para introducir el sustituyente R^1 .
- 5
- 10 Como alternativa, el compuesto II puede hacerse reaccionar con nitrito de sodio en ácido bromhídrico para obtener el compuesto III, que después puede hacerse reaccionar con una amina apropiada, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).
- 15 Como alternativa, el sustituyente R^1 puede introducirse primero a través del acoplamiento del compuesto I con un ácido borónico o éster de boronato apropiado en presencia de un catalizador de cobre (tales como acetato de cobre (II)) y ligando (tal como bipyridina), o mediante la reacción con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio). Después, el compuesto IV puede hacerse reaccionar con un ácido borónico, éster de boronato o trifluoroborato de potasio apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o diacetato de paladio) y base (tal como carbonato de sodio o potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio) para introducir el sustituyente R^2 .
- 20

Esquema 2



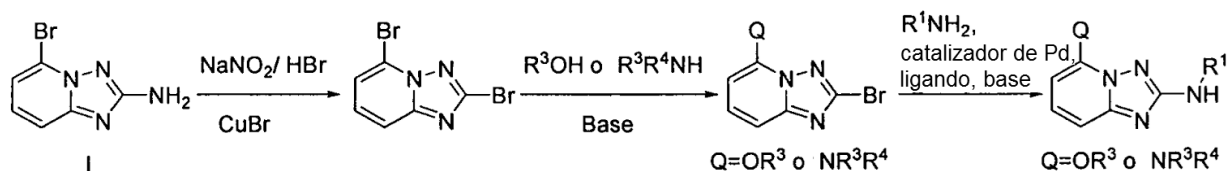
5 Los compuestos en donde $R^2 = OR^3$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. Se hace reaccionar 2,6-dicloropiridina con un alcohol apropiadamente sustituido en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio o sodio metálico) y el segundo átomo de cloro puede convertirse en un grupo amino a través del tratamiento con *para*-metoxibencilamina y posterior desprotección con ácido, tal como ácido trifluoroacético. El compuesto resultante puede tratarse secuencialmente con isotiocianato de etoxicarbonilo en dioxano e hidroxilamina para obtener el compuesto ciclado, que después puede hacerse reaccionar con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio) para introducir el sustituyente R^1 .

Esquema 3



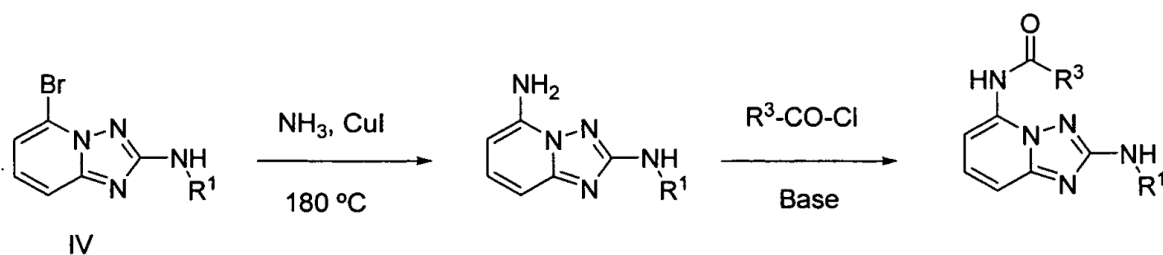
15 Los compuestos en donde $R^2 = NR^3R^4$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3. El compuesto IV puede hacerse reaccionar con una amina secundaria en condiciones térmicas, de irradiación de microondas o mediante la reacción con un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo)) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).

Esquema 4



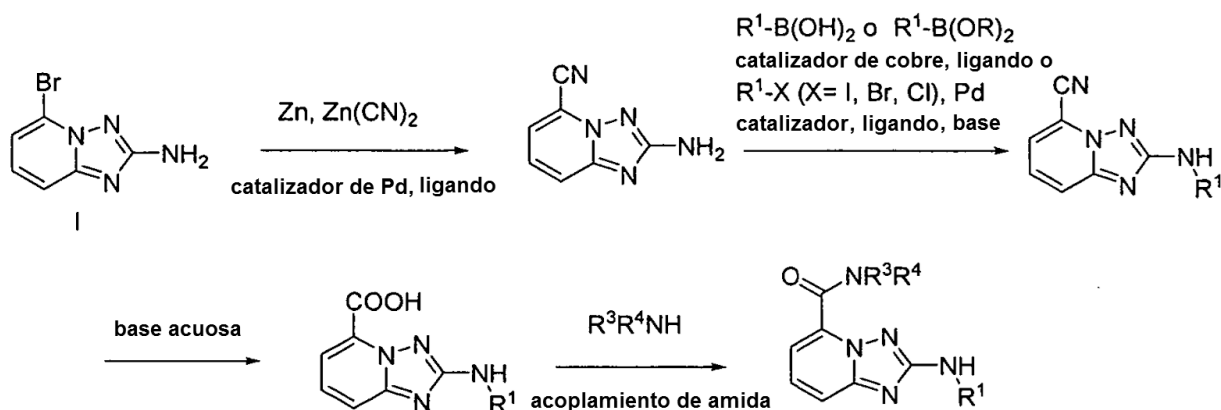
20 Los compuestos en donde R^2 es $-OR^3$ o $-NR^3R^4$ (en donde R^4 puede ser H) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. El compuesto I puede hacerse reaccionar con nitrito de sodio e hidrobromuro de hidrógeno en presencia de bromuro de cobre (I). Después, el compuesto de dibromo resultante puede tratarse con un alcohol o amina apropiados en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o *N,N*-diisopropiletilamina. Después, el sustituyente R^1 puede instalarse mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).

Esquema 5



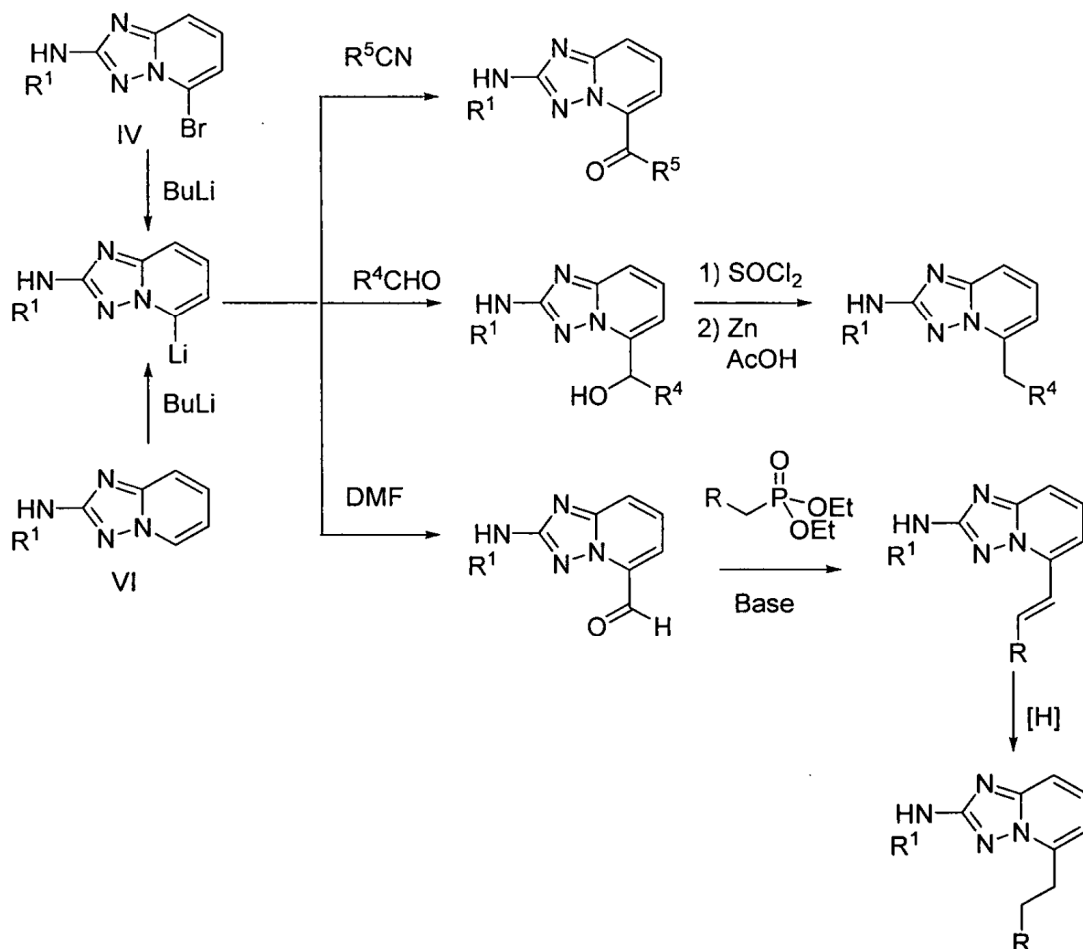
Los compuestos en donde $R^2 = \text{NHC(O)R}^3$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5. El compuesto IV puede hacerse reaccionar con amoníaco y yoduro de cobre para introducir el grupo amino que después puede hacerse reaccionar con un cloruro de acetilo apropiado en presencia de una base tal como trietilamina.

5 Esquema 6

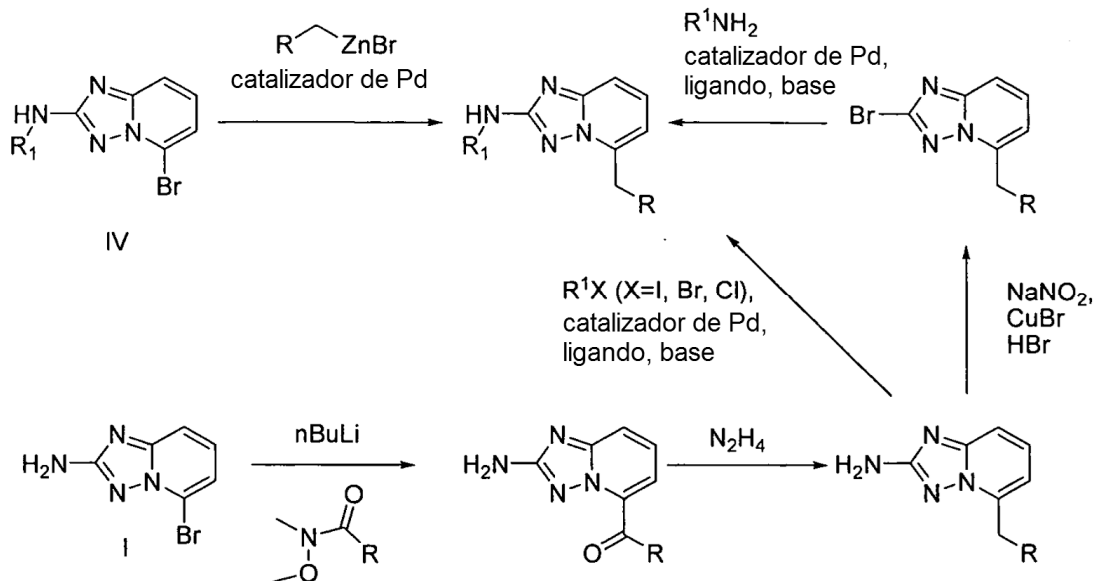


Los compuestos en donde $R^2 = \text{C(O)NR}^3\text{R}^4$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6. El compuesto I puede hacerse reaccionar con polvo de cinc y cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y un ligando (tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno). Después, el compuesto resultante puede tratarse con un ácido borónico o éster de boronato apropiado, en presencia de un catalizador de cobre (tal como acetato de cobre (II)) y ligando (tal como biperidina) o mediante la reacción con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio). Después, el grupo ciano se hidroliza con una base (tal como hidróxido de sodio) y el ácido resultante se hace reaccionar con una amina apropiada en condiciones de acoplamiento de amida convencionales.

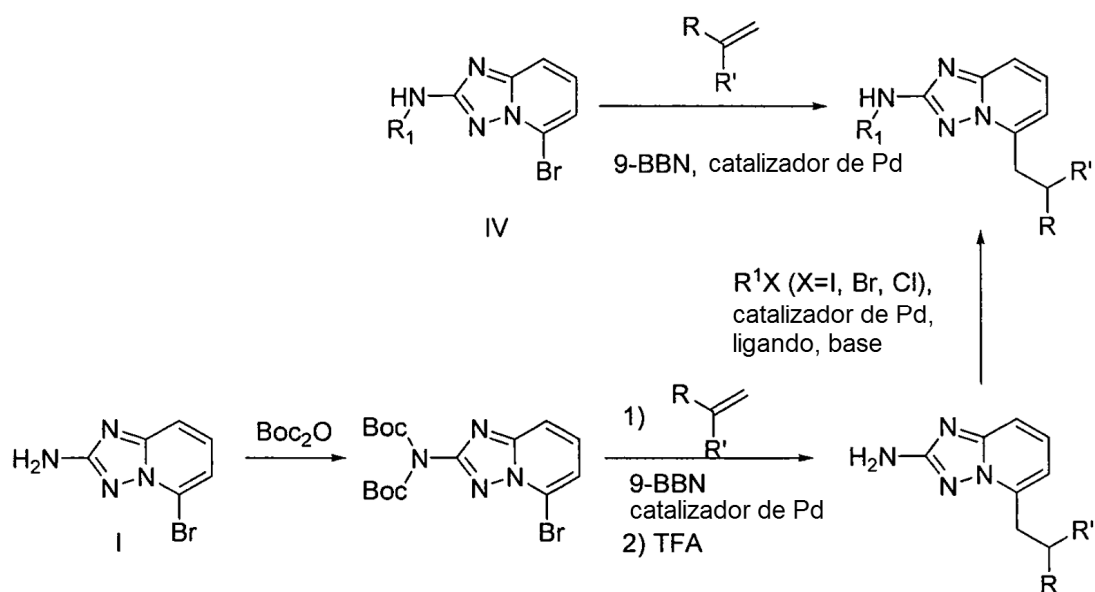
Esquema 7



Los compuestos en donde $R^2 = C(O)R^5$, $CH(OH)R^4$ o un alquilo sustituido o sin sustituir, pueden prepararse como se muestra en los Esquemas 7, 8, 9 y/u 11. El compuesto IV puede hacerse reaccionar con butil-litio para generar el intermedio litiado que después puede hacerse reaccionar con un nitrilo o aldehído apropiado. Cuando se hace reaccionar con un aldehído, el alcohol resultante puede reducirse con cloruro de tionilo y polvo de cinc. Como alternativa, la especie de litio puede hacerse reaccionar con *N,N*-dimetilformamida para generar un aldehído que después puede hacerse reaccionar con un iluro apropiado (obtenido a partir de un fosfonato y una base tal como hidróxido de sodio acuoso). El doble enlace puede reducirse a través de hidrogenación catalítica usando un catalizador tal como paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno.

Esquema 8

Los compuestos en donde $\text{R}^2 = -\text{CH}_2-\text{R}$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8. El compuesto IV puede hacerse reaccionar con un bromuro de cinc apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)). Como alternativa, el compuesto I puede hacerse reaccionar con n-butil-litio y condensarse con una amida de Weinreb apropiada. Después, la cetona resultante puede reducirse con un agente reductor tal como hidrazina. El sustituyente R^1 puede introducirse mediante el acoplamiento con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5- bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio) o mediante la conversión la amina en el compuesto de bromo a través del tratamiento con nitrito de sodio y bromuro de cobre (I) en ácido bromhídrico y, después, el acoplamiento con una amina apropiada en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).

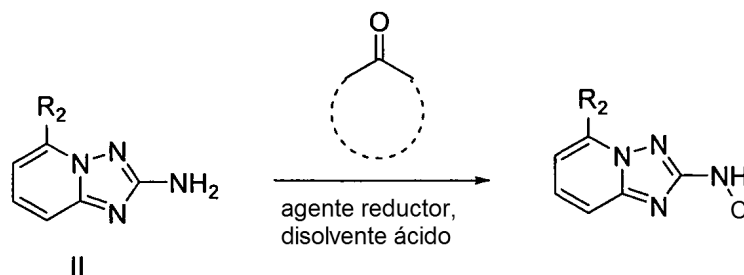
Esquema 9

Los compuestos en donde $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)-\text{CHRR}'$ se pueden preparar como se muestra en el esquema 9.

El compuesto IV puede hacerse reaccionar con un alqueno apropiado en presencia de un borano (tal como (1*S*,5*S*)-

9-borabicyclo[3.3.1]nonano), un catalizador de paladio (tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano) y una base tal como carbonato de potasio. Como alternativa, el compuesto I puede hacerse reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo y después tratarse con un alqueno apropiado en presencia de un borano (tal como (1*S*,5*S*)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano), un catalizador de paladio (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano) y una base tal como carbonato de potasio. Después, el sustituyente R¹ puede introducirse mediante la reacción con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).

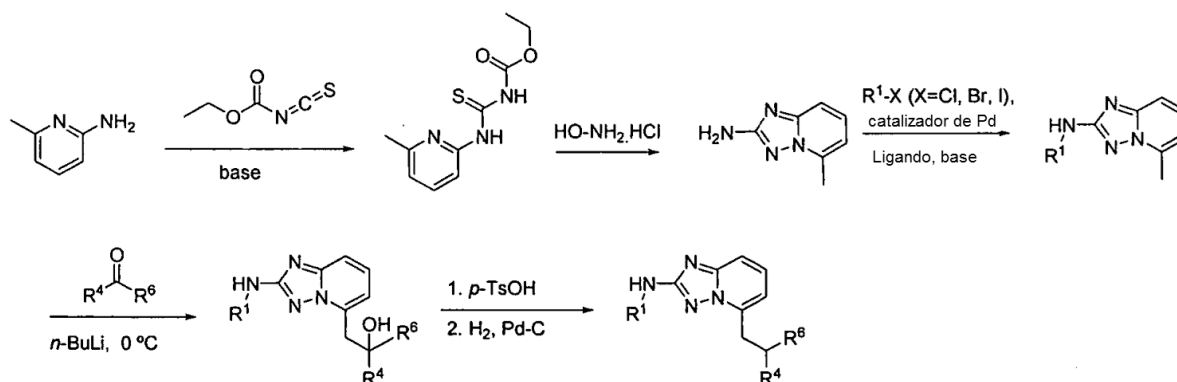
10 **Esquema 10**



Los compuestos en los que R¹ es un cicloalquilo sustituido o sin sustituir pueden prepararse como se muestra en el Esquema 10. El compuesto II puede hacerse reaccionar con una cetona cíclica apropiadamente sustituida en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de ácido (tal como ácido acético).

15

Esquema 11

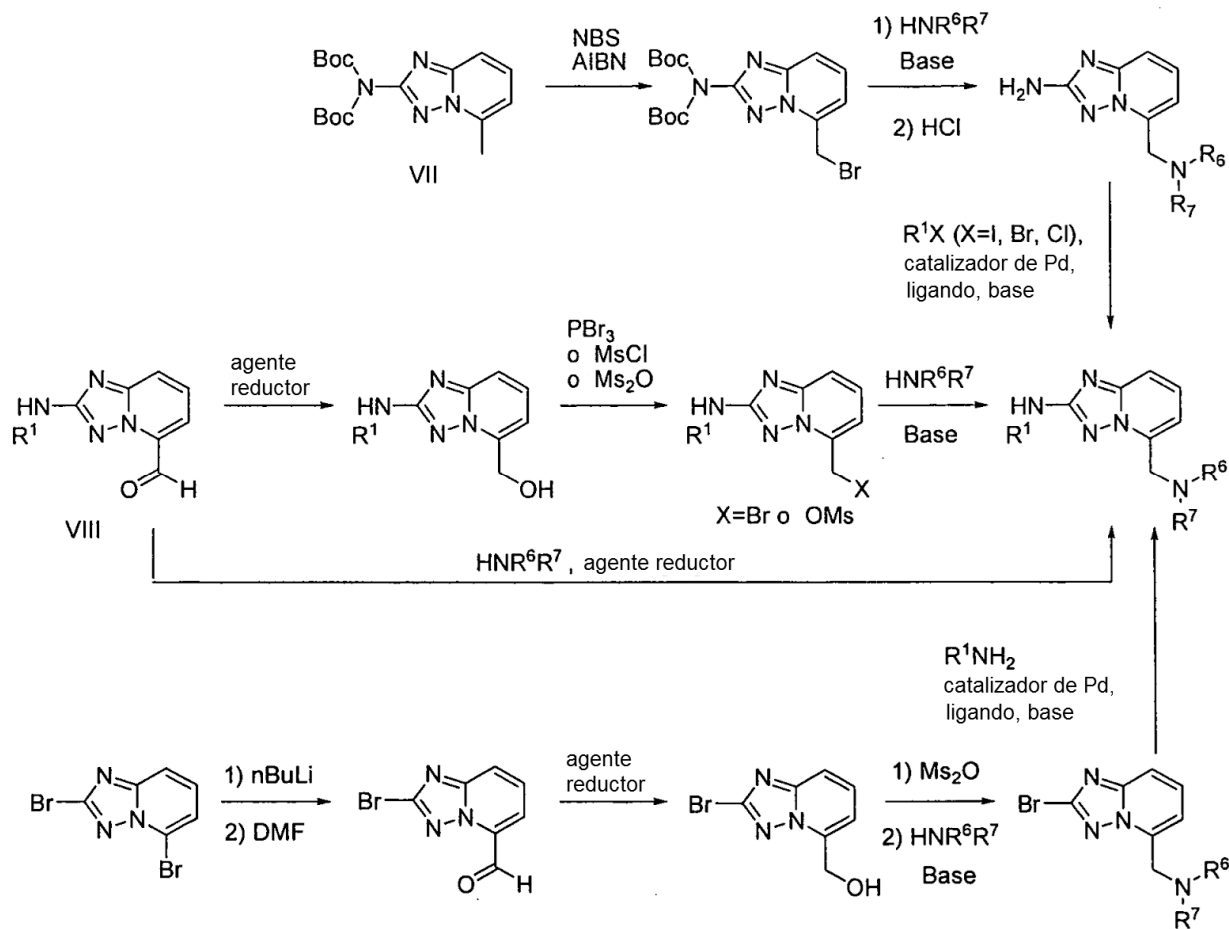


Los compuestos en donde R² es -(CH₂)CR⁶(OR³)R⁴ o alquilo pueden prepararse como se muestra en el Esquema 11. Puede hacerse reaccionar 6-metilpiridin-2-amina secuencialmente con isotiocianato de etoxycarbonilo e hidroxilamina en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina. Después, el compuesto ciclado puede hacerse reaccionar con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio). Después, el intermedio litiado puede generarse mediante el tratamiento con butil-litio y puede hacerse reaccionar con un aldehído o una cetona apropiados. Cuando se usa una cetona, el alcohol terciario resultante puede tratarse con ácido (tal como ácido *p*-toluenosulfónico) para formar el alqueno correspondiente que después puede reducirse al alcano correspondiente a través de hidrogenación catalítica.

20

25

Esquema 12



Los compuestos en donde R^2 es $-(CH_2)-NR^6R^7$ pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 12. El compuesto VII puede hacerse reaccionar con *N*-bromosuccinimida y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), seguido de la reacción con la amina apropiada en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. El sustituyente R^1 puede introducirse mediante el acoplamiento con un halo-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidena)catenodipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y una base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio). Como alternativa, el compuesto VIII puede reducirse al alcohol con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y posteriormente convertirse en un grupo saliente tal como bromuro o mesilato a través del tratamiento con tribromuro de fósforo, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico. El compuesto resultante puede hacerse reaccionar con la amina apropiada en presencia de una base tal como carbonato de potasio. Como alternativa, estos compuestos pueden obtenerse en una sola etapa a partir del compuesto VIII mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Como alternativa, puede tratarse 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina con *n*-butil-litio, seguido de *N,N*-dimetilformamida. Después, el aldehído resultante puede hacerse reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para proporcionar el alcohol correspondiente, que a su vez se trata con anhídrido metanosulfónico y una amina apropiada. El grupo R^1 puede instalarse mediante la reacción con un amino-compuesto apropiado en presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidena)catenodipaladio(0)), ligando (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y una base (tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de heteroarilo pueden formarse mediante técnicas convencionales y conocidas, tales como haciendo reaccionar un compuesto de heteroarilo con un ácido adecuado como se ha descrito anteriormente. Dichas sales se forman normalmente en altos rendimientos a temperaturas moderadas y, con frecuencia, se preparan simplemente aislando el compuesto de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal puede disolverse en un disolvente orgánico apropiado o un disolvente orgánico acuoso, tal como un alcohol, una cetona o un éster. Por otro lado, si el compuesto de heteroarilo se desea en forma de base libre, puede aislarse de una etapa de lavado final básico, según técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para la preparación de sal de hidrocloreto es disolver la base libre en un disolvente

adecuado y secar la solución minuciosamente, como sobre tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de ella.

4.4 Usos en métodos

- 5 En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo para su uso en métodos para tratar o prevenir una afección inflamatoria, afección inmunológica, afección autoinmune, afección alérgica, afección reumática, afección trombótica, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o afección metabólica. En algunas realizaciones, los métodos incluyen adicionalmente la administración de ingredientes terapéuticos adicionales como se describen en la presente memoria.
- 10 En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo para su uso en métodos de inhibición de una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa. En una realización, la cinasa es Syk, FLT3, JAK.1 o JAK2 o mutantes o isoformas de las mismas o combinaciones de dos o más de las mismas. Por ejemplo, el compuesto de heteroarilo es un compuesto de la Tabla 1.
- 15 Los compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir enfermedades en sujetos tales como animales o seres humanos. Además, los compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria son activos contra cinasas (p. ej., proteína-cinasas), incluyendo las involucradas en afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas,
- 20 enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas. Sin estar limitados por teoría alguna, se cree que los compuestos de heteroarilo son eficaces para tratar y prevenir afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas debido a su capacidad para modular (p. ej., inhibir)
- 25 cinasas que están involucradas en la etiología de estas afecciones. Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan muchos usos de los compuestos de heteroarilo, incluyendo el tratamiento o la prevención de las enfermedades que se exponen a continuación. Los usos proporcionados en la presente memoria comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de heteroarilo a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, un compuesto de heteroarilo se administra en combinación con otro agente activo.
- 30 Las afecciones inmunológicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, el síndrome de Behcet, las enfermedades mastocitarias no alérgicas (p. ej., la mastocitosis y el tratamiento de la anafilaxia), la espondilitis anquilosante, la osteoartritis, la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple, el lupus, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la miastenia grave, la enfermedad de Grave, el rechazo de trasplantes, el rechazo de trasplantes humoral, el
- 35 rechazo de trasplantes no humoral, el rechazo de trasplantes celular, la purpura trombocitopénica inmune (PTI), la purpura trombocitopénica idiopática, la diabetes, la respuesta inmunológica a la infestación bacteriana, parasitaria, helmíntica o a la infección viral, el eccema, la dermatitis, la enfermedad de injerto contra hospedador, la enfermedad de Goodpasture, la enfermedad hemolítica del recién nacido, la anemia hemolítica autoinmune, el síndrome antifosfolípido, la vasculitis asociada a ANCA, el síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener, el
- 40 pénfigo vulgar, la enfermedad del suero, la crioglobulinemia mixta, la neuropatía periférica asociada al anticuerpo IgM, la poliangitis microscópica, la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Sjogren, las afecciones fibróticas (tales como las dependientes de los sistemas inmunitarios innato o adaptativo o de células mesenquimales locales) o la cirrosis biliar primaria.
- 45 Las afecciones autoinmunes representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la anemia hemolítica autoinmune (AHA), el síndrome de Behçet, la enfermedad de Crohn, la diabetes de tipo I, la enfermedad de Goodpasture, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la purpura trombocitopénica idiopática, el lupus, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la miastenia grave, el pénfigo vulgar, la cirrosis biliar primaria, la artritis reumatoide, la esclerodermia, el síndrome de Sjogren, la colitis ulcerosa o la granulomatosis de Wegener.
- 50 Las afecciones alérgicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la anafilaxia, la fiebre del heno, la conjuntivitis alérgica, la rinitis alérgica, el asma alérgica, la dermatitis atópica, el eccema, la urticaria, los trastornos de las mucosas, los trastornos tisulares y ciertos trastornos gastrointestinales.
- 55 Las afecciones reumáticas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la artritis reumatoide, la gota, la espondilitis anquilosante o la osteoartritis.
- Las afecciones inflamatorias representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la vasculitis no ANCA (autoanticuerpo citoplásmico anti-neutrófilos) (p. ej., en donde la función de Syk está asociada a la adhesión, la diapédesis y/o la activación de los neutrófilos), la

psoriasis, el asma, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, la urticaria, la anafilaxia, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la gota, la enfermedad de Crohn, la colitis mucosa, la colitis ulcerosa, la alergia a antígenos intestinales (tales como la enteropatía por gluten), la diabetes (p. ej., la diabetes de tipo I y la diabetes de tipo II) y la obesidad. En algunas realizaciones, la afección inflamatoria es una afección dermatológica, tal como, por ejemplo, la psoriasis, la urticaria, las ronchas, el eccema, la esclerodermia o la dermatitis. En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, el asma, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto/aguda (SDRA). En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una enfermedad gastrointestinal, tal como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, el síndrome del intestino irritable o el colon espástico.

Las infecciones representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, las infecciones bacterianas, parasíticas, priónicas, virales o la infestación helmíntica.

Los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, el cáncer de la cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Las enfermedades cardiovasculares representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la reestenosis, la aterosclerosis y sus consecuencias tales como el ictus, el infarto de miocardio, el daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las afecciones metabólicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la obesidad y la diabetes (p. ej., la diabetes de tipo I y II). En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes (p. ej., la diabetes de tipo II). En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del síndrome X o síndrome metabólico. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo II, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo I de inicio lento, la diabetes insípida (p. ej., la diabetes insípida neurogénica, la diabetes insípida nefrogénica, la diabetes insípida dipsogénica o la diabetes insípida gestagénica), la diabetes mellitus, la diabetes mellitus gestacional, el síndrome de ovario poliquístico, la diabetes de aparición en la madurez, la diabetes juvenil, la diabetes insulino dependiente, la diabetes no insulino dependiente, la diabetes relacionada con la malnutrición, la diabetes propensa a la cetosis, la prediabetes (p. ej., el metabolismo de la glucosa alterado), la diabetes relacionada con la fibrosis quística, la hemocromatosis y la diabetes resistente a la cetosis.

Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis y el daño asociados a bacterias o virus (p. ej., el VIH).

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la fibrosis pulmonar idiopática, la mielofibrosis, la fibrosis hepática, la esteatofibrosis y la esteatohepatitis.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a eventos tromboticos tales como, pero no limitados a la aterosclerosis, el infarto de miocardio y el ictus isquémico.

También se proporcionan compuestos para su uso en métodos que permiten la regulación, y en particular la inhibición, de procesos aguas abajo que se producen como consecuencia de la activación de la cascada o cascadas de señalización del receptor Fc. Dichos procesos aguas abajo incluyen, pero no se limitan a, la desgranulación mediada por FcεRI y/o mediada por FcγRI, la producción de citocinas y/o la producción y/o liberación de mediadores lipídicos tales como leucotrienos y prostaglandinas. El método en general implica poner en contacto una célula que expresa un receptor Fc, tal como uno de los tipos celulares analizados anteriormente, con una cantidad de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria, eficaz para regular o inhibir la cascada de señalización del receptor de Fc y/o un proceso aguas abajo efectuado por la activación de esta cascada de señalización. El método puede ponerse en práctica en contextos in vitro o en contextos in vivo como un planteamiento terapéutico hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas a la cascada de señalización del receptor Fc, tales como enfermedades efectuadas por la liberación de mediadores químicos específicos de gránulos tras la desgranulación, la liberación y/o síntesis de citocinas y/o la

liberación y/o la síntesis de mediadores lipídicos tales como leucotrienos y prostaglandinas.

En otro aspecto más, en la presente memoria también se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas a la liberación de mediadores químicos como consecuencia de la activación de cascadas de señalización del receptor Fc, tales como las cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI. Los métodos en general implican administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto de heteroarilo, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad. Como se ha analizado anteriormente, la activación de la cascada de señalización de FcεRI y/o FcγRI en ciertas células del sistema inmunitario del receptor conduce a la liberación y/o síntesis de una diversidad de sustancias químicas que son mediadores farmacológicos de una amplia diversidad de enfermedades. Cualquiera de estas enfermedades puede tratarse o prevenirse según los usos como se describen en la presente memoria.

Por ejemplo, en los mastocitos y los basófilos, la activación de la cascada de señalización de FcεRI y/o FcγRI conduce a la liberación inmediata (es decir, en el plazo de 1-3 min desde la activación del receptor) de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópica y/o de tipo I (p. ej., histamina, proteasas tales como tripsina, etc.) a través del proceso de desgranulación. Dichas reacciones de hipersensibilidad atópica o de tipo I incluyen, pero no se limitan a, las reacciones anafilácticas a alérgenos ambientales y de otro tipo (p. ej., polen, venenos de insectos y/o animales, alimentos, fármacos, colorantes de contraste, etc.), las reacciones anafilactoides, la fiebre del heno, la conjuntivitis alérgica, la rinitis alérgica, el asma alérgica, la dermatitis atópica, el eccema, la urticaria, los trastornos de la mucosa, los trastornos tisulares y ciertos trastornos gastrointestinales. A la liberación inmediata de los mediadores preformados a través de la desgranulación le sigue la liberación y/o síntesis de una diversidad de otros mediadores químicos, incluyendo, entre otras cosas, el factor activador plaquetario (PAF), las prostaglandinas y los leucotrienos (por ejemplo, LTC₄) y la síntesis *de novo* y la liberación de citocinas tales como TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. El primero de estos dos procesos se produce aproximadamente 3-30 min después de la activación del receptor; el último aproximadamente 30 min-7 h después de la activación del receptor. Se cree que estos mediadores de "etapa tardía" son, en parte, responsables de los síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópica y de tipo I anteriormente enumeradas y, además, son mediadores químicos de la inflamación y de enfermedades inflamatorias (p. ej., la osteoartritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, el síndrome del intestino irritable, el colon espástico, etc.), la cicatrización de bajo grado (p. ej., la esclerodermia, la fibrosis aumentada, los queloides, las cicatrices postquirúrgicas, la fibrosis pulmonar, los espasmos vasculares, la migraña, la lesión por reperfusión y posterior al infarto de miocardio) y el complejo o síndrome seco. Todas estas enfermedades pueden tratarse o prevenirse según los usos como se describen en la presente memoria.

Enfermedades adicionales que pueden tratarse o prevenirse según los métodos como se describen en la presente memoria incluyen las enfermedades asociadas a la patología de los basófilos y/o los mastocitos. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades de la piel tales como la esclerodermia, las enfermedades cardíacas tales como las posteriores al infarto de miocardio, enfermedades pulmonares tales como los cambios o la remodelación del músculo pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades intestinales tales como el síndrome inflamatorio intestinal (colon espástico).

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria también son potentes inhibidores de la tirosina cinasa Syk. Por tanto, en otro aspecto, en la presente memoria también se proporcionan compuestos para su uso en métodos de regulación, y en particular de inhibición, de la actividad de la cinasa Syk. El método en general implica poner en contacto una cinasa Syk o una célula que comprende una cinasa Syk, con una cantidad de un compuesto de heteroarilo, eficaz para regular o inhibir la actividad de la cinasa Syk. En una realización, la cinasa Syk es una cinasa Syk aislada o recombinante. En otra realización, la cinasa Syk es una cinasa Syk endógena o recombinante expresada por una célula, por ejemplo un mastocito o un basófilo. El método puede ponerse en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un planteamiento terapéutico hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas a la actividad de la cinasa Syk.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de una cinasa Syk en una célula que expresa dicha cinasa Syk, que comprenden poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo, en donde el compuesto no sea *cis*-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxamida.

Se sabe que la cinasa Syk desempeña un papel crítico en otras cascadas de señalización. Por ejemplo, la cinasa Syk es un efector de la señalización del receptor de células B (RCB) (Turner *et al.*, *Immunology Today* 21:148-154 (2000) y es un componente esencial de la señalización de la integrina beta(1), beta(2) y beta(3) en los neutrófilos (Mocsai *et al.*, *Immunity* 16:547-558 (2002). Como los compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria son potentes inhibidores de la cinasa Syk, pueden usarse para regular, y en particular inhibir, cualquier cascada de señalización donde Syk desempeñe un papel, tal como, por ejemplo, las cascadas de señalización del receptor Fc, del RCB y de las integrinas, así como las respuestas celulares inducidas a través de estas cascadas de señalización. La respuesta celular particular, regulada o inhibida dependerá, en parte, del tipo celular específico y de la cascada de señalización del receptor, como es bien sabido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de respuestas celulares que pueden regularse o inhibirse con los compuestos de heteroarilo incluyen un estallido respiratorio, la adhesión celular, la desgranulación celular, la diseminación celular, la migración celular, la fagocitosis

(p. ej., en macrófagos), el flujo de iones calcio (p. ej., en mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos y células B), la agregación plaquetaria y la maduración celular (p. ej., en células B).

5 Por tanto, en otro aspecto, en la presente memoria también se proporcionan compuestos para su uso en métodos de regulación y, en particular de inhibición, de cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel. El método en general implica poner en contacto un receptor dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk, con una cantidad de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos también pueden ponerse en práctica para regular y en particular inhibir, procesos aguas abajo o respuestas celulares inducidas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk-particular. Los métodos pueden ponerse en práctica para regular cualquier cascada de transducción de señales donde no se sepa que Syk desempeña un papel, o se descubra más tarde. Los métodos pueden ponerse en práctica en contextos in vitro o en contextos in vivo como un planteamiento terapéutico hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas a la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen las analizadas anteriormente.

15 Estas incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Puede actuarse sobre las propiedades específicas del cáncer, tales como la invasividad tisular o la metástasis, usando los métodos descritos en la presente memoria. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de cánceres, incluyendo, entre otros, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el cáncer gastrointestinal, el cáncer de riñón, el cáncer de vejiga, el cáncer de páncreas, el carcinoma escamoso de pulmón y el adenocarcinoma.

20 En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratado es una neoplasia linfoide, donde las células anormales derivan de y/o muestran el fenotipo característico de las células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de células B, neoplasias de células T y NK, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Las neoplasias de células B pueden subdividirse adicionalmente en neoplasia de células B precursoras y neoplasia de células B maduras/periféricas. Las neoplasias de células B de ejemplo son la leucemia/linfoma linfoblástico-células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras), mientras que las neoplasias de ejemplo de células B maduras/periféricas son la leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma de linfocitos pequeños, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica, la leucemia de células pilosas, el mieloma/plasmocitoma de células plasmáticas, el linfoma de tipo MALT de células B de la zona marginal extranodal, el linfoma de células B de la zona marginal nodal, el linfoma folicular, el linfoma de células del manto, el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma de células B grandes mediastínico, el linfoma primario de efusión y el linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de células T y las neoplasias de células NK se subdividen adicionalmente en neoplasia de linfocitos T precusores y neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos). La neoplasia de linfocitos T precusores de ejemplo es el linfoma/leucemia linfoblástico de linfocitos T precusores (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T precusores) mientras que las neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos) de ejemplo son la leucemia prolinfocítica de linfocitos T, la leucemia linfocítica granular de linfocitos T, la leucemia de células NK agresiva, el linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto (HTLV-I), el linfoma de linfocitos T/NK extranodal, el linfoma de linfocitos T de tipo enteropático y de tipo nasal, el linfoma de linfocitos T gamma-delta hepatosplénico, el linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea, la micosis fungoide/síndrome de Sézary, el linfoma anaplásico de células grandes de tipo cutáneo primario de linfocitos T/nulos, el linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otra manera, el linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico, el linfoma anaplásico de células grandes de tipo sistémico primario de linfocitos T/nulos. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos de ejemplo de esta clase que pueden tratarse con un compuesto de heteroarilo incluyen, entre otros, el linfoma de Hodgkin con predominancia de linfocitos nodulares y diversas formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros de ejemplo son el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, el linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y el linfoma de Hodgkin con disminución de linfocitos. El cuarto miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma no Hodgkin, también denominado enfermedad no Hodgkin. Los trastornos de ejemplo de esta clase que pueden tratarse con un compuesto de heteroarilo incluyen, entre otros, la macroglobulinemia de Waldenström; la gammapatía monoclonal de significado incierto; la gammapatía monoclonal benigna; la enfermedad de las cadenas pesadas, el linfoma de células del manto, LCM, el linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, el linfoma linfocítico intermedio, LLI, el linfoma linfocítico difuso mal diferenciado, LMD, el linfoma centrocítico, el linfoma difuso de células hendidas pequeñas, LDCHP, el linfoma folicular y cualquier tipo de linfomas de células del manto que pueden verse con el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto). En diversas realizaciones, cualquiera de las neoplasias linfoides que se asocian a la actividad de Syk aberrante puede tratarse con los compuestos de heteroarilo.

60 En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloides. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Son enfermedades mieloproliferativas de ejemplo la leucemia mielógena crónica (p. ej., cromosoma Filadelfia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), la leucemia neutrofílica

crónica, la leucemia eosinofílica crónica/síndromes hipereosinofílicos, la mielofibrosis idiopática crónica, la policitemia vera y la trombocitopenia esencial. Son enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mielógena crónica atípica y la leucemia mielomonocítica juvenil. Son síndromes mielodisplásicos de ejemplo la anemia refractaria, con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, la citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineaje, los mielomas múltiples, tales como, pero no limitados a, el mieloma múltiple latente, el mieloma no secretor, el mieloma osteosclerótico, la leucemia de células plasmáticas, el plasmocitoma solitario y el plasmocitoma extramedular, la anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, el síndrome 5q y el síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12) (fusión TEL-Syk; véase, p. ej., Kuno *et al.*, *Blood* 97:1050 (2001)). En diversas realizaciones, cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas a la actividad de Syk aberrante puede tratarse con los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo puede usarse para tratar leucemias mieloides agudas (LMA), que representan una gran clase de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otros, las LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, las LMA con displasia multilineaje y otras LMA no categorizadas de otra manera. Las LMA de ejemplo con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otros, la LMA con t(8;21)(q22;q22), la LMA1 (CBF-alfa)/ETO, la leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/R AR-alfa), la LMA con eosinófilos de médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH1 1X) y la LMA con anomalías 1 q23 (LLM). Son LMA de ejemplo con displasia multilineaje las que están asociados a, o no, a un síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas que no se clasifican dentro de ningún grupo definible incluyen, la LMA mínimamente diferenciada, la LMA sin maduración, la LMA con maduración, la leucemia mielomonocítica aguda, la leucemia monocítica aguda, la leucemia eritroide aguda, la leucemia megacariocítica aguda, la leucemia basófila aguda y la panmielosis aguda con mielofibrosis.

En algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse para tratar sarcomas óseos y del tejido conjuntivo tales como, pero no limitados al sarcoma óseo, el osteosarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma de Ewing, el tumor maligno de células gigantes, el fibrosarcoma de hueso, el cordoma, el sarcoma perióístico, los sarcomas de tejidos blandos, el angiosarcoma (hemangiosarcoma), el fibrosarcoma, el sarcoma de Kaposi, el leiomiomasarcoma, el liposarcoma, el linfangiosarcoma, los cánceres metastásicos, el neurilemoma, el rabiomasarcoma, el sarcoma sinovial; el cáncer de mama, incluyendo, pero no limitado a, el adenocarcinoma, el carcinoma lobular (de células pequeñas), el carcinoma intraductal, el cáncer de mama medular, el cáncer de mama mucinoso, el cáncer de mama tubular, el cáncer de mama papilar, los cánceres de mama primarios, la enfermedad de Paget y el cáncer de mama inflamatorio; el carcinoma de células escamosas; y el carcinoma de la cabeza y el cuello.

En otros aspectos, los trastornos proliferativos celulares sobre los que se puede actuar con los compuestos de heteroarilo comprenden los tumores mediados por virus. Estos pueden surgir de la infección de las células por un virus oncogénico que tiene la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral. En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus tratable con los compuestos descritos en la presente memoria se asocia a cualquier virus que codifique un motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptores (ITAM) capaz de modular la actividad de Syk. Este motivo se refiere a un motivo de secuencia de aminoácidos conservada que funciona mediante la activación y la interacción con tirosina-cinasas no receptoras. Los motivos ITAM se encuentran en, entre otros, las cadenas β y γ de Fc ϵ RI, la subunidad ϵ del receptor de linfocitos T y la inmunoglobulina β (Ig β) y la Ig α del receptor de células B. El motivo de la secuencia canónica es normalmente Yxx(L/I)_{x₆₋₈}Yxx(L/I), donde x representa cualquier aminoácido. En general, los residuos de tirosina del motivo están involucrados en la señalización ITAM y son sustratos para la fosforilación por la familia de cinasas Src. Las formas fosforiladas de las ITAM funcionan como sitios de interacción para proteínas de señalización que contienen SH2 (dominio de homología src), tales como las cinasas Syk/ZAP-70. Además de su presencia en una diversidad de moléculas celulares de superficie celular, las secuencias ITAM se han identificado en proteínas codificadas por virus. En vista de las descripciones de la presente memoria que indican la función de la cinasa Syk como un oncogén, pueden tratarse tumores asociados a virus que llevan genes que codifican proteínas con secuencias ITAM, con los compuestos de heteroarilo.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el tumor mediado por virus tratable con los compuestos de heteroarilo se asocia al virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (SK), un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi, un tumor maligno raro que se encuentra con una alta incidencia entre la población infectada por el VIH. En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus está asociado al Virus de Epstein Barr (VEB).

En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus que se trata con el compuesto de heteroarilo se asocia al Virus Linfotrópico de Linfocitos T Humano (virus VLTH-I), un retrovirus en la misma clase de virus que el virus del SIDA, VIH-I.

En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus se asocia al virus de tumor mamario (VTM). Se encuentran secuencias ITAM dentro del gen Env del virus de tumor mamario murino (VTMM), un retrovirus de tipo B identificado como un agente etiológico del cáncer de mama en ratones.

Se ha de entender que el uso de compuestos de heteroarilo para el tratamiento de tumores mediados por virus no se limita a tumores asociados a los virus especificados anteriormente. Como se ha señalado, se puede actuar sobre cualquier tumor asociado a un virus oncogénico en el que Syk se activa como parte de su mecanismo oncogénico, ya sea que involucre o no secuencias ITAM, usando los compuestos de heteroarilo.

5 En otros aspectos, la presente descripción se refiere al tratamiento de la metástasis tumoral mediante el uso de los compuestos de heteroarilo. La metástasis es una característica de las células tumorales malignas por la que las células tumorales se desprenden de su sitio de origen y después se propagan para colonizar otros sitios. Estos tumores secundarios pueden formarse en tejidos no relacionadas con las células a partir de las que se originan las células tumorales. La formación de estos tumores secundarios por metástasis parece ser la causa principal de mortalidad de las formas malignas del cáncer. La metástasis comienza cuando se desprenden células malignas del tumor primario y entran en la sangre o el sistema linfático y después migran a otros sitios de colonización. Generalmente, las células normales no se desprenden e invaden otros tejidos, debido a diversas señales que evitan que las células no similares se adhieran entre sí, así como señales entre las células que inhiben el crecimiento celular. La transformación de las células, sin embargo, altera estos programas normales de regulación de manera que las células tumorales interactúan con células de tejidos locales para modificar la matriz extracelular local, estimular la migración y promover la proliferación y la supervivencia. Las alteraciones de las moléculas de adhesión celular (CAM), tales como los miembros de las familias de cadherinas dependientes de inmunoglobulina y de calcio y las integrinas, parecen desempeñar un papel crítico en la invasión y la metástasis. Por ejemplo, la alteración de la N-CAM de una isoforma altamente adhesiva a una forma poco adhesiva, que junto con su regulación negativa, puede conducir al cáncer de páncreas invasivo.

La actividad de la cinasa Syk se asocia a diversas integrinas que se expresan en las células del linaje hematopoyético, pero también en células no hematopoyéticas. La cinasa Syk está implicada en la señalización de la integrina $\beta 1$ de las células epiteliales pulmonares (Ulanova *et al.*, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 288:L497-L507 (2004) y los monocitos (Lin *et al.*, *Biol. Chem.* 270(27):16189-97 (1995), la señalización de la integrina $\beta 2$ en los granulocitos/neutrófilos (Miura *et al.*, *Blood* 96(5): 1733-9 (2000); Kusumoto *et al.*, *Microbiol. Immunol.* 45(3):241-8 (2001) y la señalización de la integrina $\beta 3$ en la activación plaquetaria y la adhesión celular (Gao *et al.*, *EMBO J.* 16(21):6414-25 (1997). Dada la conexión proporcionada en la presente memoria entre la actividad de la cinasa Syk y la carcinogénesis, el uso de los compuestos de heteroarilo inhibidores de la Syk en la atenuación de las propiedades de invasión y metástasis de los tumores se indica a través de la relación entre la actividad de la cinasa Syk y ciertas integrinas (Mocsai *et al.*, *Immunity* 16(4):547-58 (2002). Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse para modular las propiedades metastásicas de los tumores mediadas a través de la actividad de las integrinas. En algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo puede usarse para atenuar la invasividad tisular y el potencial metastásico de las células tumorales influidos por las integrinas $\beta 1$ (Lin *et al.*, *Biol. Chem.* 270:16189-16197 (1995); Kusumoto *et al.*, *Microbiol Immunol.*, 45(3):241-8 (2001); Ortiz-Stern *et al.*, *J Leukoc Biol.* 77(5):787-99 (2005). Una integrina de ejemplo de este tipo es la integrina $\alpha 2\beta 1$.

En algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse para atenuar la invasividad tisular y el potencial metastásico de las células tumorales influidos por la actividad de las integrinas $\beta 2$ (CD 18) (Willeke *et al.*, *J. Leukoc Bio.* 74(2):260-9 (2003). Estas incluyen, entre otras, CD1 1a/CD18, CD1 1b/CD18, CD1 1c/CD18 y CD1 1d/CD18. En realizaciones adicionales, los compuestos de heteroarilo pueden usarse para atenuar la invasividad tisular y el potencial metastásico de las células tumorales, influidos por la actividad de las integrinas $\beta 3$. Las integrinas de ejemplo de este tipo son $\alpha_{IIB}\beta_3$ y $\alpha_V\beta_3$.

Pueden tratarse diversos tipos de tumores susceptibles de metástasis con los compuestos de heteroarilo. Dichos tumores incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el cáncer gastrointestinal, el cáncer de riñón, el cáncer de vejiga, el cáncer de páncreas, el carcinoma escamoso de pulmón y el adenocarcinoma (véase, p. ej., Felding-Habermann *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 98(4): 1853-8 (2001). El tratamiento terapéutico para atenuar la metástasis de tumores establecidos puede seguir a un diagnóstico de metástasis. Si no se ha realizado ningún diagnóstico de metástasis, el compuesto de heteroarilo puede administrarse profilácticamente para reducir la probabilidad de metástasis.

En otra realización, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria también son útiles para la administración a sujetos que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad maligna (p. ej., sujetos que padecen leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico ("pre-leucemia"), síndrome de monosomía 7, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores testiculares de células germinales, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, melanoma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), los que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad no maligna (p. ej., los sujetos que padecen trastornos hemáticos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidosis, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome de Lesch-Nyhan o enfermedades del almacenamiento de glucógeno), los que se someten a quimioterapia o radioterapia, los que se preparan para someterse a quimioterapia o radioterapia y los que se han sometido previamente a quimioterapia o radioterapia.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento del cáncer o de tumores resistentes a otros inhibidores de cinasas tales como el tratamiento con

mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec™), que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una composición del mismo. En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de leucemias, incluyendo, pero no limitadas a, el tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), la leucemia linfocítica aguda o la leucemia mielocítica crónica resistente al tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec™), que comprenden administrar a un sujeto que necesite el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una composición del mismo.

En una realización específica, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar o prevenir la leucemia (es decir, neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre), incluyendo, pero no limitada a, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda y la leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la que los sujetos que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células leucémicas en la médula ósea y una disminución de las células sanguíneas normales. La expresión "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los sujetos, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula ósea.

En la presente memoria se proporcionan adicionalmente compuestos para su uso en métodos para tratar sujetos que han sido tratados previamente contra el cáncer, pero no son sensibles a las terapias convencionales, así como aquellos que no han sido tratados previamente. En la presente memoria también se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar sujetos con independencia de la edad del sujeto, aunque algunos cánceres son más comunes en ciertos grupos de edad. En la presente memoria se proporcionan adicionalmente compuestos para su uso en métodos para tratar sujetos que se han sometido a una cirugía en un intento de tratar el cáncer en cuestión, así como a aquellos que no. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un sujeto puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto será capaz de determinar fácilmente sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia convencional de base no farmacológica que pueden usarse eficazmente para tratar un sujeto individual con cáncer.

Se ha de entender que los compuestos de heteroarilo pueden usarse independientemente de cualquier otro tratamiento, o usarse en combinación con otras pautas de tratamiento del cáncer, incluyendo la cirugía, la radiología u otras quimioterapias. Un compuesto de heteroarilo pueden combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los usos y composiciones descritos en la presente memoria. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados a dichas enfermedades o trastornos. Un Compuesto de heteroarilo también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados a ciertos segundos agentes activos y viceversa.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse en combinación con otros agentes quimioterápicos. Los tratamientos de combinación con los compuestos de heteroarilo pueden dirigirse a diferentes componentes celulares mediante la elección apropiada del segundo agente quimioterápico. Por ejemplo, los compuestos de heteroarilo pueden usarse en algunas realizaciones para limitar el potencial metastásico de las células tumorales, mientras que otro agente quimioterápico puede usarse para eliminar o destruir las células aberrantes.

Pueden usarse diversos agentes quimioterápicos en combinación con los compuestos de heteroarilo para tratar trastornos proliferativos celulares. Estos agentes quimioterápicos pueden ser agentes citotóxicos generales o dirigirse a una molécula celular específica. Las diversas clases de agentes quimioterápicos contra el cáncer incluyen, entre otros, antimetabolitos, agentes que reaccionan con el ADN (p. ej., agentes alquilantes, compuestos de coordinación, etc.), inhibidores de las enzimas de transcripción, inhibidores de la topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor del ADN, agentes antimitóticos (p. ej., alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales), hormonas y enzimas. Los agentes alquilantes de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, meclorotiamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán) y carmustina. Los antimetabolitos de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, el análogo de ácido fólico metotrexato; los análogos de pirimidina fluorouracilo, arabinósido de citosina; y los análogos de purina mercaptopurina, tioguanina y azatioprina. Los alcaloides de la vinca de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Los antibióticos antitumorales de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Una enzima de ejemplo eficaz como agente antineoplásico es la L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cisplatino, cisplatino y carboplatino. Las hormonas y los compuestos relacionados con hormonas de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, los adrenocorticoesteroides prednisona y dexametasona; los inhibidores de la aromatasa aminoglutetimida, formestano y anastrozol; los compuestos de progestina caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y el compuesto antiestrogénico tamoxifeno. Los inhibidores de la topoisomerasa de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, amsacrina (m-AMSA); mitoxantrona, topotecán, irinotecán y camptotecina.

Estos y otros compuestos útiles contra el cáncer se describen en el *Merck Index*, 13ª Ed. (O'Neil, MJ. et al., Ed) Merck Publishing Group (2001) y *Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª Edición,

Hardman, J. G. y Limbird, L. E. eds., págs. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), los dos de los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia.

Normalmente, cualquier agente quimioterápico que tenga actividad frente a un neoplasia que se está tratando puede usarse en combinación con los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclina, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como epipodófilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis por tirosina-cinasas no receptoras; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Son inhibidores de la vía de transducción de señales los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se emplea en la presente memoria, este cambio es la proliferación, la supervivencia, la angiogénesis o la diferenciación celulares. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en los presentes métodos incluyen inhibidores de tirosina-cinasas receptoras, tirosina-cinasas no receptoras, bloqueantes de dominio SH2/SH3, serina/treonina-cinasas, fosfatidilinositol-3-cinasas, la señalización de mioinositol y los oncogenes Ras.

Varias proteína-tirosina-cinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en diversas proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína-tirosina-cinasas pueden clasificarse ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina-cinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina-cinasa. Las tirosina-cinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y a veces se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad de receptor del factor de crecimiento-cinasa aberrante, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas cinasas se ha relacionado con el crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento contra el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr, ErbB2 y ErbB4), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), la tirosina-cinasa con dominio de homología con el factor de crecimiento epidérmico y dominio similar a inmunoglobulina (Tie-2), el receptor del factor de crecimiento insulínico-I (IGF-I), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), BTK, ckit, cmet, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), los receptores de efrina (EPH) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina-cinasas, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de receptor de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C, *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(8):803-818 (2000); y Lofts, F. J. *et al.*, "Growth Factor Receptors as Targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres.

Las tirosina-cinasas que no son cinasas receptoras de factores de crecimiento se denominan tirosina-cinasas no receptoras. Las tirosina-cinasas no receptoras útiles en los presentes métodos son dianas o dianas potenciales de fármacos antineoplásicos e incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina-cinasa Brutons y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función tirosina-cinasa no receptora se describen en Sinh, S. *et al.*, *J. Hematother. Stem Cell Res.* 8(5.):485-80 (1999); y Bolen, J. B. *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.* 15:371-404 (1997).

Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen el dominio de unión SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo, la subunidad p85 de PI3-K, las cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se analizan dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer en Smithgall, T. E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina-cinasas incluyen los bloqueantes de la cascada de la MAP cinasa, que incluyen los bloqueantes de cinasas Raf (Rafk), las cinasas reguladas por mitógenos o extracelularmente (MEK) y las cinasas reguladas extracelularmente (ERK); y los bloqueantes de los miembros de la familia de la proteína cinasa C incluyendo los bloqueantes de los subtipos de las PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta), la familia de las cinasas Ikb (IKKa, IKKb), las cinasas de la familia PKB, los miembros de la familia de las cinasas Akt y las cinasas receptoras de TGF beta. Dichas serina/treonina-cinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T. *et al.*, *J. Biochem.* 126(5): 799-803 (1999); Brodt, P. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 60: 1101-1107

(2000); Massague, J. *et al.*, *Cancer Surveys* 27: 41-64 (1988); Philip, P. A. *et al.*, *Cancer Treat. Res* 78: 3-27 (1995), Lackey, K. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10: 223-228 (2000); y Martínez-Lacaci, L., *et al.*, *Int. J. Cancer* 88(1): 44-52 (2000).

5 Los inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidilinositol-3-cinasa incluyendo los bloqueantes de PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku también son útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria. Dichas cinasas se analizan en Abraham, RT. *Curr. Op. Immunol.* 8(3):412-8 (1996); Canman, C. E. *et al.* *Oncogene* 17(25): 3301-3308 (1998); Jackson, SP. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 29(7): 935-938 (1997); y Zhong, H. *et al.*, *Cancer Res.* 60(6): 1541-1545 (2000).

10 También son útiles en combinación con los compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria los inhibidores de la señalización del mioinositol tales como los bloqueantes de las fosfolipasa C y los análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis, G. *et al.*, *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.

15 Otro grupo de inhibidores de vías de transducción de señales útiles en combinación con los compuestos de heteroarilo son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, la geranyl-geranyl transferasa y las proteasas CAAX así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas y la inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen Ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferativos. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, CG. *et al.*, *J. Biomed. Sci.* 7(4) 292-298 (2000); Ashby, MM., *Curr. Op. Lipid.* 9(2) 99-102 (1998); y Oliff, A., *Biochim. Biophys. Acta*, 1423(3): C19-C30 (1999).

20 Como se ha mencionado anteriormente, los anticuerpos para el dominio de unión a ligando de cinasas receptoras pueden servir también como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión a ligando extracelular de tirosina-cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M. C. *et al.*, *Cancer Treat Rev.*, 26(4), 280-286 (2000); Anticuerpo de ErbB2 Herceptin® (véase Stern, DF, *Breast Cancer Res*, 2(3), 176-183 (2000)); y anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (véase Brekken, RA *et al.*, *Cancer Res.* 80, 5117-5124 (2000)).

30 Los inhibidores de la angiogénesis por cinasas receptoras también pueden encontrar un uso en los presentes usos. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis se han analizado anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina-cinasas receptoras). Pueden usarse otros inhibidores en combinación con los compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen el VEGFR (la tirosina-cinasa receptora), pero se unen al ligando; los inhibidores de integrina de molécula pequeña (α_v β_3) que inhibirán la angiogénesis: la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden ser útiles en combinación con inhibidores de PLK.

35 Los agentes usados en tratamientos inmunoterápicos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de heteroarilo como se describen la presente memoria.

40 Los agentes usados en tratamientos proapoptóticos (p. ej., oligonucleótidos antisentido Bcl-2) también pueden usarse en las combinaciones proporcionadas en la presente memoria; los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por tanto, la regulación positiva del bcl-2 se ha relacionado con la quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula miembros anti-apoptóticos de la familia Bcl-2 (es decir, mcl-1). Por tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y están ahora en ensayos de fase II/III, a saber, oligonucleótido antisentido para bcl-2 G3139 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se analizan en Water JS *et al.*, *J. Clin. Oncol* 18:1812-1823 (2000); y Kitada S *et al.*, *Antisense Res. Dev.* 4:71-79 (1994).

45 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con ciclinas controlan la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, se describen ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas en, por ejemplo, Rosania, *et al.*, *Exp. Opin Ther Patents* 10(2): 215-230 (2000).

55 Otros compuestos antiproliferativos útiles en combinación con los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra receptores de factores de crecimiento (p. ej., anti-Her2); citocinas tales como interferón- α e interferón- γ , interleucina-2 y GM-CSF; y anticuerpos para marcadores de superficie celular (p. ej., anti-CTLA-4, anti-CD20 (rituximab); anti-CD33). Cuando se usan anticuerpos contra marcadores de superficie celular, un agente quimioterápico puede conjugarse a la misma para la dirección específica a la célula tumoral. Los conjugados adecuados incluyen compuestos radiactivos (p. ej., metal radiactivo unido a un quelante conjugado a anticuerpo), compuestos citotóxicos y enzimas de activación de fármacos (p. ej., alinasa, peptidasas, esterases, anticuerpos catalíticos, etc.) (véase, por ejemplo, Arditti *et al.*, *Mol Cancer Therap.*

4(2):325-331 (2005); Patente de los EE.UU. n.º 6.258.360; incorporados en la presente memoria por referencia).

En algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse con un segundo inhibidor de cinasas que se dirige a una cinasa oncogénica diferentes de Syk. Dado que los compuestos de heteroarilo se describen en la presente memoria para el tratamiento de neoplasias hematopoyéticas, también puede usarse otros inhibidores de cinasas compatibles usados para el tratamiento de neoplasias hematopoyéticas. En algunas realizaciones, el segundo inhibidor de cinasas es un inhibidor de la cinasa Abl. La leucemia mielógena crónica es una neoplasia mieloide caracterizada por la proliferación maligna de células madre leucémicas en la médula ósea. La mayoría de las leucemias mielógenas crónicas están asociadas a una anomalía citogenética definida por una translocación recíproca t(9;22)(q34;q11). Esta aberración cromosómica da como resultado la generación de una proteína de fusión BCR/ABL con la actividad cinasa activada. Los inhibidores de la actividad cinasa de la proteína fusión pueden ser eficaces en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica aunque pueden desarrollarse formas resistentes tras el tratamiento continuado. El uso del compuesto de heteroarilo en combinación con inhibidores de la cinasa Abl puede disminuir las posibilidades de células resistentes dirigiéndose a un proceso celular diferente de aquel al que se dirige el segundo inhibidor de cinasas. Un inhibidor de la cinasa Abl de ejemplo es 2-fenilaminopirimidina, también conocido como mesilato de imatinib y Gleevec®. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de heteroarilo pueden usarse en combinación con el inhibidor de la cinasa Abl 2-fenilaminopirimidina y sus derivados. En otras realizaciones, el segundo inhibidor de cinasas puede ser pirido[2-3-d]pirimidina y sus derivados, que originalmente se identificó como inhibidor de la cinasa Src. En otras realizaciones más, el segundo inhibidor de cinasas puede ser tirfostinas y sus derivados (p. ej., adafostina), que pueden influir en la asociación de la cinasa con sus sustratos. Otros compuestos inhibidores de cinasas serán evidentes para el experto en la técnica.

Otros segundos agentes activos útiles en combinación con compuestos de heteroarilo que tienen actividad contra la cinasa Syk incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, un dominio Fc que contiene anticuerpos terapéuticos o proteínas de fusión, tales como etanercept o infliximab. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de un trastorno autoinmune, tal como los conocidos en la técnica o los enumerados en la presente memoria, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una combinación de un compuesto de heteroarilo que tiene actividad contra la cinasa Syk y un anticuerpo que contiene un dominio Fc, tal como infliximab o etanercept. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio, tales como los conocidos en la técnica o los enumerados en la presente memoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una combinación de un compuesto de heteroarilo que tiene actividad contra la cinasa Syk y un anticuerpo que contiene un dominio Fc, tal como infliximab. En una realización particular, el compuesto de heteroarilo se administra como una terapia crónica, comenzando antes o inmediatamente después de la administración inicial del anticuerpo terapéutico que contiene un dominio Fc o la proteína de fusión. Sin estar limitado por teoría alguna, se cree que un compuesto de heteroarilo con actividad contra la cinasa Syk puede extender la semivida en suero de los anticuerpos terapéuticos que contienen un dominio Fc o las proteínas de fusión en un sujeto.

Pueden usarse uno o más segundos principios o agentes activos en los usos y composiciones descritos en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (p. ej., proteínas) o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de segundos agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Son ejemplos específicos de los agentes activos: miméticos o agonistas de receptores de trombopoyetina tales como Romiplostim y Promacta, anticuerpos anti-CD40 monoclonales (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteínas de choque térmico 90 (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la cinasa receptora del factor de crecimiento-1 similar a de insulina; inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa; Inhibidores de la cinasa IκB; inhibidores de p38MAPK; Inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCl); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); Inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicas flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, la wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes y antibióticos contra el cáncer de molécula pequeña (p. ej., claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con un compuesto de heteroarilo varían en función de la indicación específica que se trate, impida o controle.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o control de una enfermedad inflamatoria, autoinmune o el cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloreuro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina;

azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreuro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; corticoesteroides; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatino; carmustina; hidrocloreuro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; 5 dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreuro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreuro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreuro de eflornitina; elsamitrucina; metolplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloreuro de epirubicina; erbulozol; hidrocloreuro de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreuro de fadrozol; fazarabina; 10 fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; hidrocloreuro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloreuro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; hidrocloreuro de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreuro de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; hidrocloreuro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreuro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; 15 metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreuro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidrocloreuro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreuro de procarbazona; puromicina; hidrocloreuro de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; 20 hidrocloreuro de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato de sodio; esparsomicina; hidrocloreuro de espirogermano; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; taxotere; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; 25 vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina e hidrocloreuro de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; 30 aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 anti-dorsalizadora; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; 35 azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castañoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; 40 criptoficina A derivados; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; espiromustina de difenilo; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; 50 fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmuoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; yobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; Kahalaluro F; triacetato de lamellarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; 60 lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepriestona; miltefosina; milimostim; mitoguzazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de micobacterias; mopidamol; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared

- celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; Benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; hidroclicloruro de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomoduladora a base de proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la tirosina-proteína fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado polioxietilenado de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; Retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; timopoyetina agonista del receptor; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; Inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporetida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálámero de zinostatina.
- Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersén (Genasense®), Remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, Gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (p. ej., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina de sodio (Emcyt®), sulindaco y etopósido.
- De forma similar, pueden encontrarse ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones que se tratan, previenen o controlan en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad: las patentes de los EE.UU. n.º 7.189.740, 6.281.230 y 5.635.517; las solicitudes de los EE.UU. n.º 11/085.905, 11/111.188, 11/271.963, 11/284.403, 11/289.723, 11/022.075, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189.
- Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, productos terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivantes, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueantes de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de la cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticoesteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos que se encuentran, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfina, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, paracetamol, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyre®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipino, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrópico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un

fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina de lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidín-bis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente de los EE.UU. N.º 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patente de los EE.UU. N.º 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente de los EE.UU. N.º 6.001.368), acetamida de triamcinolona, dexametasona (Patente de los EE.UU. N.º 5.770.589), talidomida, lenalidomida y pomalidomida o un producto inmunomodulador de marca IMiDs®, glutatión (Patente de los EE.UU. N.º 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de activador del plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, antagonistas del calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelinas, inhibidores de fosfodiesterasas (p. ej., inhibidores de la PDE V), inhibidores de endopeptidasas, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipino, un vasodilatador tal como la prostaciclina (p. ej., prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostínulo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostínulo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benzonidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (p. ej., estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticoesteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosina; productos biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, las tímicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, los estimuladores de células B (p. ej., BAFF/BLyS), citocinas (p. ej., IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (p. ej., TGF- β), anticuerpos (p. ej., anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG sin metilar y vacunas (p. ej., vacunas de péptidos virales y tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de la MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de la COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, edrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro de sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y

benzobromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tieliperacina, tioproperacina, tropisetón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en sujetos con lesiones/daños del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (p. ej., glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, micofenolato de mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro de sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; un análogo de AMPc, incluyendo, pero no limitado a, db-AMPc; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.800.819); antagonistas del canal Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

Algunos compuestos de heteroarilo descritos en la presente memoria son inhibidores de PLK, en particular, la PLK1. Por inhibidor de PLK se entiende un compuesto que presenta una CI_{50} de menos de $10 \mu M$ en el ensayo de inhibición de PLK que se describe a continuación en los ejemplos o una CI_{50} de menos de $10 \mu M$ en los ensayos Cell-Titer Glo o de biomarcadores p-TCTP que se describen a continuación en los ejemplos; más particularmente un inhibidor de PLK es un compuesto que exhibe una CI_{50} de menos de $10^{\circ} \mu M$ en el ensayo de inhibición de PLK o una CI_{50} de menos de $1^{\circ} \mu M$ en el ensayo Cell-Titer Glo o de biomarcadores p-TCTP usando los métodos que se describen en los ejemplos a continuación.

Como se describe en la presente memoria, también se proporcionan compuestos para su uso en métodos de regulación, modulación, unión o inhibición de PLK para el tratamiento de afecciones mediadas por PLK en particular PLK1. "Regulación, modulación, unión o inhibición de PLK" se refiere a la regulación, modulación, unión o inhibición de la actividad de PLK, en particular de PLK1, así como la regulación, modulación, unión o inhibición de la sobreexpresión de PLK, en particular de PLK1. Dichas afecciones incluyen ciertas neoplasias (incluyendo los cánceres y los tumores) que se han asociado a PLK, en particular a PLK1 y afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada.

También se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK (cáncer o tumor) en un sujeto tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo descrito en la presente memoria. "Neoplasia susceptible a PLK", como se emplea en la presente memoria, se refiere a neoplasias que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PLK, en particular de PLK1. Las neoplasias que se han asociado a PLK y por tanto son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PLK son conocidas en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. Véase, por ejemplo, M. Whitfield *et al.*, *Nature Reviews/Cancer*, 6:99 (2006). Por ejemplo, las neoplasias susceptibles a PLK incluyen, pero no se limitan a, el cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma esofágico, carcinoma hepatocelular, cáncer de células renales, sarcoma (incluyendo cánceres de tejido conectivo), cáncer de vejiga, glioma y neoplasias hemáticas tales como el linfoma, incluyendo los linfomas agresivos y el linfoma no-Hodgkin y la leucemia incluyendo las leucemias agudas. En una realización particular, en la presente memoria se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de mama en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. En otra realización particular, en la

presente memoria se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de ovario en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. En otra realización particular, en la presente memoria se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. En otra realización particular, en la presente memoria se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. En otra realización particular, en la presente memoria se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de neoplasias hemáticas incluyendo el linfoma, tal como el linfoma agresivo y el linfoma no-Hodgkins, y la leucemia, tal como la leucemia aguda en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. Las "leucemias agudas" incluyen tanto las leucemias mieloides agudas como las leucemias linfoides agudas. Véase, H. Harris, *et al.*, *J. Clin. Onc.* 17(12):3835-3849, (1999). "Linfomas agresivos" es una expresión de la técnica, véase, J. Chan, *Hematological Onc.* 19:128-150 (2001).

También se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad caracterizada por la proliferación celular en inapropiada en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano) que lo necesite. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria. Por "proliferación celular inapropiada" se entiende una proliferación celular que es resultado de un crecimiento celular inapropiado, una proliferación celular que es resultado de la división celular excesiva, una proliferación celular que es resultado de la división celular a una velocidad acelerada, una proliferación celular que es resultado de la supervivencia celular inapropiada y/o una proliferación celular en una célula normal que se produce a una velocidad normal, que sin embargo no se desea. Las afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada incluyen, pero no se limitan a, las neoplasias, los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, los trastornos fibróticos, los trastornos proliferativos de células mesangiales y las enfermedades inflamatorias/autoinmunes. Los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos incluyen la artritis y la reestenosis. Los trastornos fibróticos incluyen la cirrosis hepática y la aterosclerosis. Los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen la glomerulonefritis, la nefrosclerosis maligna y las glomerulopatías. Los trastornos inflamatorios/autoinmunes incluyen la psoriasis, la cicatrización crónica de heridas, el rechazo de trasplantes de órganos, los síndromes de microangiopatía trombótica y las enfermedades neurodegenerativas. La osteoartritis y otras enfermedades de exceso de resorción ósea dependientes de la proliferación de los osteoclastos son ejemplos de afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada en las que la proliferación celular se produce en las células normales a una velocidad normal, pero que sin embargo no se desea.

También se proporcionan compuestos para su uso en métodos para inhibir la proliferación de una célula, métodos que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria suficiente para inhibir la proliferación de la célula. En una realización particular, la célula es una célula neoplásica. En una realización particular, la célula es una célula inapropiadamente proliferativa. La expresión "célula inapropiadamente proliferativa" como se emplea en la presente memoria se refiere a células que crecen inapropiadamente (anormalmente), a células que se dividen en exceso o a un ritmo acelerado, a células que sobreviven inapropiadamente (anormalmente) y/o a células normales que proliferan a un ritmo normal pero para las que no se desea la proliferación. Las células neoplásicas (incluyendo las células cancerosas) son un ejemplo de células inapropiadamente proliferativas pero no son las únicas células inapropiadamente proliferativas.

La PLK es esencial para la mitosis celular y, por consiguiente, se cree que los compuestos como se describen en la presente memoria son eficaces para inhibir la mitosis. "Inhibir la mitosis" se refiere a inhibir la entrada en la fase M del ciclo celular, inhibir la progresión normal de la fase M del ciclo celular una vez que se ha entrado en la fase M e inhibir la salida normal de la fase M del ciclo celular. Por tanto, los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria pueden inhibir la mitosis inhibiendo la entrada de la célula en mitosis, inhibiendo la progresión de la célula a través de la mitosis o inhibiendo la salida de la célula de la mitosis. Como un aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para inhibir la mitosis en una célula, métodos que comprenden administrar a la célula una cantidad de un compuesto como se describe en la presente memoria suficiente para inhibir la mitosis y en una realización particular, la célula es una célula neoplásica. En una realización particular, la célula es una célula inapropiadamente proliferativa.

Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK, en particular por PLK1, en un sujeto, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano). Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK en un sujeto, en particular un mamífero (p. ej., un ser humano). En particular, se proporciona el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama. Además, también se proporcionan el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de ovario, el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación

de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata y el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias hemáticas, tales como las leucemias agudas, los linfomas agresivos y los linfomas no-Hodgkins. Se proporcionan adicionalmente el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección caracterizada por una proliferación celular inapropiada, el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula y el uso de un compuesto de heteroarilo para la preparación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula.

En los usos descritos anteriormente, un compuesto como se describe en la presente memoria pueden emplearse solo, en combinación con uno o más de otros compuestos como se describen en la presente memoria o en combinación con otros agentes terapéuticos y/o en combinación con otras terapias antineoplásicas. En particular, en usos en métodos de tratamiento de afecciones mediadas por PLK y métodos de tratamiento de neoplasias susceptibles a PLK, se prevé la combinación con otros agentes quimioterápicos así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. El término "quimioterápico" como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico sobre el sujeto al que se le administra. Los agentes "quimioterápicos" incluyen, pero no se limitan a, agentes antineoplásicos, analgésicos y antieméticos. Como se emplea en la presente memoria, "agentes antineoplásicos" incluye agentes tanto citostáticos como citotóxicos tales como, pero no limitados a la quimioterapia citotóxica, la terapia hormonal, los inhibidores de cinasas dirigidos y los anticuerpos monoclonales terapéuticos. Las terapias de combinación como se describen en la presente memoria comprenden de este modo la administración de al menos un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria y el uso de al menos otro método de tratamiento contra el cáncer. En una realización, las terapias de combinación como se proporcionan en la presente memoria comprenden la administración de al menos un compuesto como se describe en la presente memoria y al menos otro agente quimioterápico. Una realización particular comprende la administración de al menos un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria y al menos un agente antineoplásico. Como un aspecto adicional, también se proporcionan los usos como se han descrito anteriormente, que comprenden administrar un compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria junto con al menos un agente quimioterápico. En una realización particular, el agente quimioterápico es un agente antineoplásico. En otra realización, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que comprende además al menos otro agente quimioterápico, más en particular, el agente quimioterápico es un agente antineoplásico.

Como se describe adicionalmente en la presente memoria, la administración de otros agentes quimioterápicos puede hacerse en forma de una composición o pueden administrarse conjuntamente en combinación con el compuesto de heteroarilo. Cuando se proporciona conjuntamente, los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente con la administración del compuesto de heteroarilo.

Los usos que emplean estas combinaciones pueden comprender la administración del compuesto de heteroarilo como se describe en la presente memoria y el segundo agente activo ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando están combinados en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y pueden formularse para la administración.

La administración de un compuesto de heteroarilo y un segundo agente activo a un sujeto puede producirse simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (p. ej., si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se trate. Una vía de administración para los compuestos de heteroarilo es la oral. Las vías de administración preferidas para los segundos agentes o principios activos como se describen en la presente memoria son conocidas por los expertos habituales en la técnica. Véase, p. ej., *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea. En otra realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea una vez o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, del tipo de enfermedad que se trata o se controla, de la gravedad y el estadio de la enfermedad y de la cantidad o las cantidades de un compuesto de heteroarilo y de cualesquier agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al sujeto.

En la presente memoria se proporcionan adicionalmente compuestos para su uso en métodos para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados a las terapias convencionales, incluyendo, pero no limitadas a, la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia hormonal, la terapia biológica y la inmunoterapia. Los compuestos de heteroarilo y otros principios activos pueden administrarse a un sujeto antes de, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

4.5 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo; y un vehículo, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

Los compuestos de heteroarilo pueden administrarse a un sujeto por vía oral o parenteral en la forma convencional de las preparaciones, tal como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante métodos empleados habitualmente usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (p. ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (p. ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (p. ej., benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (p. ej., ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua) y cera base (p. ej., manteca de cacao, vaselina filante o polietilenglicol). La cantidad eficaz del compuesto de heteroarilo en la composición farmacéutica puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en una dosificación unitaria para la administración tanto oral como parenteral.

La dosis de un compuesto de heteroarilo que se administra a un sujeto es muy variable y puede ser objeto del criterio de un profesional sanitario. En general, los compuestos de heteroarilo puede administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede variarse adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y del tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg de peso corporal de un sujeto o de aproximadamente 0,25 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal de un sujeto. En una realización, se proporciona una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto de heteroarilo administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o de aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un sujeto que lo necesite.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, los usos en métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un sujeto que lo necesite.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg de un compuesto de heteroarilo.

- 55 En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitarias que comprenden aproximadamente 100 mg o 400 mg de un compuesto de heteroarilo.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg,

250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de un compuesto de heteroarilo.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una realización particular, las dosis de 600 mg o menos se administran como una dosis una vez al día y las dosis de más de 600 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

- 5 Un heteroarilo compuesto puede administrarse por vía oral por razones de comodidad. En una realización, cuando se administra por vía oral, un compuesto de heteroarilo se administra con una comida y agua. En otra realización, el compuesto de heteroarilo se dispersa en agua o zumo (p. ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra por vía oral en forma de una suspensión.

- 10 El Compuesto de heteroarilo también puede administrarse por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por vía mucosa, por inhalación o por vía tópica en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a la discreción del profesional sanitario y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan cápsulas que contienen un compuesto de heteroarilo sin un medio de soporte, excipiente o vehículo adicional.

- 15 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y un medio de soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un medio de soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, un diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

- 20 Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales hidrosolubles, tales como la sal de hidrócloruro. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse
- 25 mezclando un compuesto de heteroarilo con un vehículo o diluyente adecuado y llenando las cápsulas con la cantidad apropiada de la mezcla. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

- 30 Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión directa, mediante granulación húmeda o mediante granulación seca. Sus formulaciones por lo general incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica es sin lactosa. Los
- 35 aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluyendo la goma arábiga, los alginatos, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

- Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante puede elegirse entre sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son
- 40 sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más en particular, pueden usarse almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como lauril sulfato de sodio. Los
- 45 comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como aromatizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, mediante el uso de sustancias tales como manitol en la formulación.

- 50 Cuando se desea administrar un compuesto de heteroarilo como supositorio, pueden usarse bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Son de uso amplio las bases de supositorio miscibles en agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

- El efecto del compuesto de heteroarilo puede retardarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un microgránulo lentamente soluble del compuesto de heteroarilo e incorporarse en un
- 55 comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye fabricar microgránulos de diferentes velocidades de disolución y rellenar las cápsulas con una mezcla de los microgránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden fabricarse de acción prolongada, disolviendo o

suspendiendo el compuesto de heteroarilo en vehículos oleosos o emulsionados que permiten que se disperse lentamente en el suero.

5. Ejemplos

5 Ha de entenderse que los ejemplos de la invención son los ejemplos a continuación relativos a los compuestos de heteroarilo de la invención.

Se usaron las siguientes abreviaturas en las descripciones y los ejemplos:

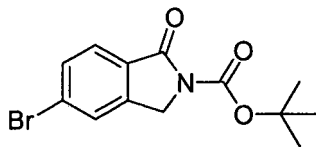
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
ATP	Trifosfato de adenosina
BSA	Albúmina de suero bovino
DPBS	Suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP	2,4-Dinitrofenol
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
IEN	Ionización por electronebulización
FBS	Suero bovino fetal
HEPES	Ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HTRF	Fluorescencia resuelta en el tiempo homogéneo
CLEM	Espectrometría de masas-cromatografía líquida
EM	Espectrometría de masas
n-BuLi	n-butil-litio
RMN	Resonancia magnética nuclear
p-TsOH	Ácido para-tolueno sulfónico
RPMI	Medio del Roswell Park Memorial Institute
SN	Sobrenadante
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía en capa fina
TsCl	Cloruro de 4-metil bencenosulfonilo
mo	Microondas

Los compuestos se nombran usando la herramienta de generación automática de nombres proporcionada en ChemDraw Ultra 9.0 (CambridgeSoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica.

10 Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación.

5.1 Ejemplos de síntesis

5.1.1 Síntesis de los intermedios

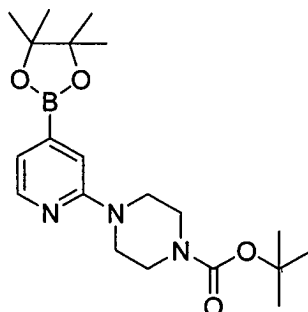
Intermedio 1: 5-bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5 **A. 4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1 g, 4,7°mmol) en metanol (20 ml) se le añadió gota a gota dicloruro de azufre (1,4 g, 11,7°mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de que el análisis por TLC (acetato de etilo) indicara que el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Las
10 capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío para proporcionar 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,8 g, rendimiento del 75 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

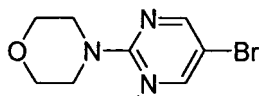
15 **B. 4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo.** Una suspensión de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,8 g, 3,5°mmol), *N*-bromosuccinimida (0,69 g, 3,8°mmol), peróxido de benzoilo (15 mg, 0,06°mmol) en tetraclorometano (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Cuando el análisis por TLC (acetato de etilo) indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (0,9 g, rendimiento del 84 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

20 **C. 5-Bromoisindolin-1-ona.** A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (0,8 g, 2,6°mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una solución acuosa de amoníaco (5 ml) en un recipiente sellado y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 días. El precipitado se recogió y se secó al vacío para proporcionar 5-bromoisindolin-1-ona (220 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, rendimiento del DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,62 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H).
25

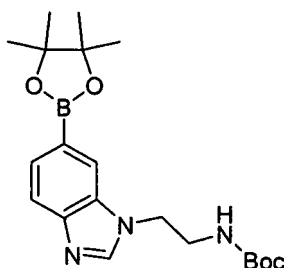
30 **D. 5-Bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo.** Una mezcla de 5-bromoisindolin-1-ona (40 mg, 0,19°mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (41 mg, 0,19°mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (2,3 mg, 0,02°mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el análisis por TLC (acetato de etilo) indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar 5-bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Intermedio 2: 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 **A. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una solución de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,5 g, 1,729°mmol) en diclorometano (13 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (0,265 ml, 1,902°mmol) seguida de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,377 g, 1,73°mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad.
40 El producto se secó durante la noche al vacío a temperatura ambiente. Se aisló 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,606 g, 1,557°mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 290 [M-Boc+1]⁺.

Intermedio 3: 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina

A. 4-(5-Bromopirimidin-2-il)morfolina. Una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (0,5 g, 2,58°mmol) en acetonitrilo (10,5 ml) se trató con morfolina (0-225 g, 2,58°mmol) y diisopropiletilamina (0,677 ml, 3,88°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida (sólido pegajoso de color blanco). El residuo no se pudo repartir entre agua y acetato de etilo, pero se formó un sólido de color blanco tras la suspensión de la mezcla en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio que se recogió por filtración y se lavó con agua. Se aisló 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (0,550 g, 2,253°mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 244 $[M]^+$ 246 $[M+2]^+$.

Intermedio 4: 2-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

A. 2-(5-Bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzeno (3 g, 13,7°mmol), 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (2,2 g, 13,7°mmol) y trietilamina (2,78 g, 27,4°mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(5-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo. (3,1 g, rendimiento del 63 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,24 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,47 (s, 4H), 1,48 (s, 9H).

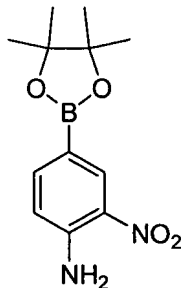
B. 2-(2-Amino-5-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 2-(5-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,57°mmol), polvo de cinc (3,64 g, 55,70°mmol) y cloruro de amonio (3,0 g, 55,7°mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol (1:1, 30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el 2-(2-amino-5-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,65 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 6,79 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,87 (s a, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,24 (s a, 2H), 1,48 (s, 9H).

C. 2-(6-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de 2-(2-amino-5-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,55 g, 4,7°mmol) en ácido acético (1 ml) se le añadió ortoformiato de trietilo (65 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Se retiró el ortoformiato de trietilo a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar el 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,4 g, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H); EM (IEN): m/z 339,9 $[M+1]^+$.

D. 2-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. Después de que una mezcla de 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,29 g, 3,81°mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,45 g, 5,71°mmol) y acetato de potasio (0,93 g, 9,51°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se desgasificara tres veces, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (0,129 g, 0,17°mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,89 g, rendimiento del 59,3 %) en forma de un sólido. RMN ¹H

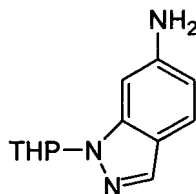
(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,33 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,47 (t, 0,7 = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 21H); EM (IEN): *m/z* 388,1 [M+1]⁺.

Intermedio 5: 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



- 5 **A. 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.** Después de que una mezcla de 4-bromo-2-nitro-fenilamina (3,09 g, 13,89^ommol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,9 g, 15,28^ommol) y acetato de potasio (2,7 g, 27,8^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se desgasificara tres veces, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,3 g, 0,40^ommol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice
10 (eluyendo con acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,0 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,24 (s, 1H), 7,68 (s a, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, 0,7 = 8,4 Hz, 1H), 1,25 (s, 12H); EM (IEN): *m/z* 265,0 [M+1]⁺.

Intermedio 6: 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina

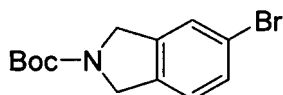


- 15 **A. 6-Nitro-1H-indazol.** A una solución agitada de 2-metil-5-nitro-fenilamina (50 g, 0,33 mol) en ácido acético (500 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrato de sodio (34 g, 0,49 mol) en agua (100 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración y se purificó en columna
20 de gel de sílice (eluyendo con diclorometano) para proporcionar 6-nitro-1H-indazol (40 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 164,1 [M+1]⁺.

- B. 6-Nitro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla agitada de 6-nitro-1H-indazol (5,0 g, 30^ommol), 3,4-dihidro-2H-pirano (5,2 g, 60^ommol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (516 mg, 3^ommol) en tetrahidrofurano (25 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía
25 en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 248,1 [M+1]⁺.

- C. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina.** A una solución de 6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,0 g, 4,0^ommol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 20 ml) se le añadió polvo de cinc
30 (2,6 g, 40^ommol) y cloruro de amonio (2,2 g, 40^ommol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el análisis por TLC (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina
35 (750 mg, rendimiento del 85 %). EM (IEN): *m/z* 218,1 [M+1]⁺.

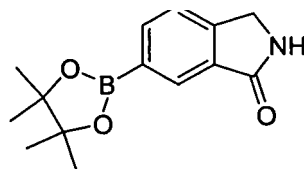
Intermedio 7: 5-bromoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A. 5-Bromoisindolina. A una solución agitada de 5-bromoisindolin-1,3-diona (10 g, 0,044 mol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (17,5 g, 0,46 mol) en porciones. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro gota a gota (63 ml, 0,5 mol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría (100 ml) a 0~5 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 ml) y se basificó con la adición de una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N a 0~5 °C a pH = 10. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml, 4 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se acidificó (pH~2) con solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico a 0 °C. La capa acuosa se basificó con solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromoisindolina en bruto (4 g, rendimiento del 46 %) en forma de un aceite de color marrón. EM (IEN): m/z 199,7 [M+1]⁺.

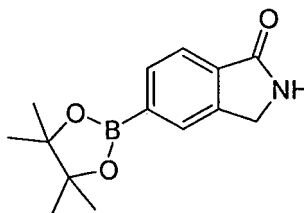
B. 5-Bromoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo. A una mezcla de 5-bromoisindolina (4,0 g, 20°mmol) y trietilamina (10,1 g, 100°mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,54 g, 30°mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,9 g, rendimiento del 65 %). EM (IEN): m/z 297,7 [M+1]⁺.

Intermedio 8: 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona



A. 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona. Una mezcla desgasificada de 6-bromoisindolin-1-ona (2,8 g, 13,6°mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,9 g, 27°mmol), acetato de potasio (3,33 g, 34°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1 g, 1,3°mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona (2,2 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z 259,9 [M+1]⁺.

Intermedio 9: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona



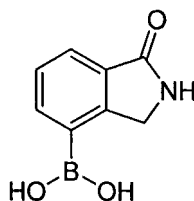
A. 4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo. Una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (22,8 g, 0,1 mol), 2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo) (1,64 g, 0,01 mol) y *N*-bromosuccinimida (17,7 g, 0,1 mol) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para proporcionar el 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo en bruto (30 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ (ppm) 7,83 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

B. 5-Bromoisindolin-1-ona. A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 0,05 mol) en metanol (20 ml) se le añadió hidróxido de amonio (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró y el residuo se lavó con acetato de etilo y metanol (v/v, 10:1, 110 ml) para proporcionar 5-bromoisindolin-1-ona (4,5 g, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,65 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,37 (s, 2H).

C. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona. Una mezcla desgasificada de 5-bromoisindolin-1-ona (1,05 g, 5,0°mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,54 g, 10°mmol), acetato de potasio (1,20 g, 12,5°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,38 g, 0,5°mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la

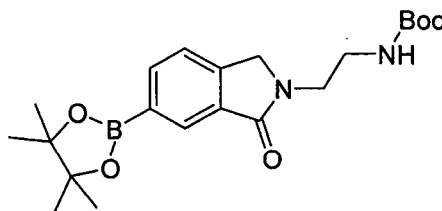
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (400 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z 259,9 $[M+1]^+$.

5 **Intermedio 10: Ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico**



10 **A. Ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico.** A una solución de 4-bromoisoinidolin-1-ona (3,0 g, 14,2°mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexano, 12 ml, 30°mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 1 h a esta temperatura, una solución de borato de trimetilo (4,41 g, 40,0°mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se recogió y se lavó con agua para proporcionar ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico (400 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido precipitado. EM (IEN): m/z 178,1 $[M+1]^+$.

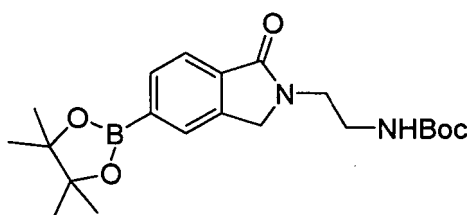
Intermedio 11: 2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



15 **A. 2-(6-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo.** Una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (3 g, 0,01 mol) y 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo (3,15 g, 0,02°mmol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (2,5 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (t, 0,7 = 5,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

25 **B. 2-(1-Oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)il)isoindolin-2-etilcarbamato de *tert*-butilo.** Una solución desgasificada de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (750 mg, 2,11°mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,07 g, 4,22°mmol), acetato de potasio (409 mg, 4,22°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (153 mg, 0,2°mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (600 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₆) δ (ppm) 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, 0,7 = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

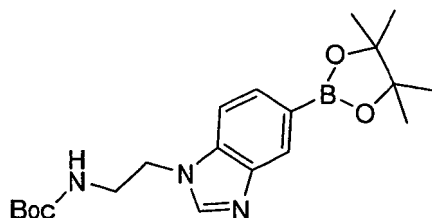
35 **Intermedio 12: 2-(1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo**



A. 2-(5-Bromo-1-oxoisindolin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5 g, 16,3^ommol) en metanol (50 ml) se le añadió 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (5,12 g, 32^ommol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (3,58 g, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H).

B. 2-(1-Oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla desgasificada de 2-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,89 g, 2,5^ommol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,27 g, 5,0^ommol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,19 g, 0,25^ommol) y acetato de potasio (0,61 g, 6,25^ommol) en dioxano (25 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (600 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): *m/z* 303,0 [M-99]⁺.

Intermedio 13: 2-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

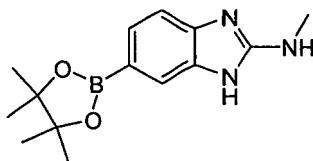


A. 2-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (3,2 g, 13,7^ommol), 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (4,8 g, 30,0^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el 2-(4-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (5,4 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 305,8 [M+1]⁺.

B. 2-(2-Amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una solución de 2-(4-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (5,4 g, 15^ommol), polvo de cinc (9,80 g, 150^ommol) y cloruro de amonio (8,10 g, 150^ommol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el 2-(2-amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (4,8 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 329,9 [M+1]⁺.

C. 2-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 2-(2-amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,55 g, 4,7^ommol) en ortoformiato de trietilo (100 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. Se retiró el ortoformiato de trietilo a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el *terc*-butilo 2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo de etilo (3,0 g, rendimiento del 61 %). EM (IEN): *m/z* 341,7 [M+1]⁺.

D. 2-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla desgasificada de 2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,02 g, 3,00^ommol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,29 g, 9,00^ommol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,23 g, 0,30^ommol) y acetato de potasio (0,74 g, 7,50^ommol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a 100 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,90 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido EM (IEN): *m/z* 388,2 [M+1]⁺.

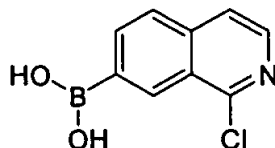
Intermedio 14: N-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

5 **A. 5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.** Una solución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (5 g, 27,0°mmol), trietilamina (8,1 g, 81,0°mmol) y trifosgeno (3,96 g, 14,0°mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. El precipitado se recogió y se lavó con agua para proporcionar 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (3 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,75 (s a, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H); EM (IEN) m/z 212,8 [M+1]⁺.

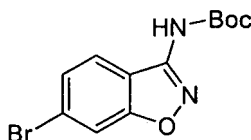
10 **B. 6-Bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol.** Una mezcla de 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (2 g, 9,4°mmol) en tricloruro de fosforilo (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua helada al residuo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, la solución se retiró al vacío para proporcionar 6-bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (1,5 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido EM (IEN): m/z 232,7 [M+1]⁺.

15 **C. 6-Bromo-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.** Una solución de 6-bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 4,35°mmol), trietilamina (1,4 g, 13,8°mmol) e hidrocloreto de metilamina (430 g, 6,42°mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (400 mg, rendimiento del 43 %). EM (IEN): m/z 227,8 [M+1]⁺.

20 **D. N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.** Una mezcla de 6-bromo-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (500 mg, 2,2°mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,13 g, 4,4°mmol) y acetato de potasio (540 g, 5,5°mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó tres veces, seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (170 g, 0,22°mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (500 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 273,9 [M+1]⁺.

Intermedio 15: Ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico

30 **A. Ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico.** Una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (1 g, 4,1°mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se añadió borato de triisopropilo (2,4 g, 11,5°mmol), seguido de la adición gota a gota de n-butil-litio (5 ml, 1,5 M). La mezcla de reacción se calentó a -20 °C durante 30 min, se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se neutralizó con trietilamina a pH = 7. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico (0,5 g, rendimiento del 58,8 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,74 (s, 1H), 8,58 (s a, 2H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H); EM (IEN): m/z 208,1 [M+1]⁺.

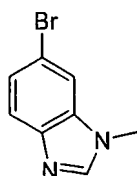
Intermedio 16: 6-bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de terc-butilo

A. 4-Bromo-2-(propan-2-ilideneaminooxi)benzonitrilo. Una mezcla de propan-2-ona (730 mg, 10^ommol) y *terc*-butóxido de potasio (24 mg, 0,58^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,0 g, 5,02^ommol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-(propan-2-ilideneaminooxi)benzonitrilo (1,2 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 254,8 [M+1]⁺.

B. 6-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina. Una solución de 4-bromo-2-(propan-2-ilideneaminooxi)benzonitrilo (1,2 g, 4,76^ommol) en una mezcla de ácido clorhídrico (5 M, 1 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (900 mg, rendimiento del 90 %) en forma de una sal de hidrocloreto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,76 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,50 (s a, 2H).

C. 6-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (900 mg, 4,25^ommol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 5,1^ommol), trietilamina (686 mg, 6,8^ommol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (72 mg, 0,6^ommol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *terc*-butilo de (900 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 313,9 [M+1]⁺.

Intermedio 17: 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol

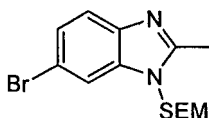


A. 5-Bromo-*N*-metil-2-nitroanilina. A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (10 g, 0,043 mol) en etanol (100 ml) se le añadió solución alcohólica de metil amina (3 g, 0,1 mol) lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar 5-bromo-*N*-metil-2-nitroanilina en forma de un sólido de color blanco (9 g, 85,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, 0,7 = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,80 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 231,1 [M+1]⁺.

B. 5-Bromo-*N*-metilbenceno-1,2-diamina. Se mezclaron 5-bromo-*N*-metil-2-nitroanilina (9 g, 0,039 mol), cloruro de amonio (53 g, 0,39 mol) y polvo de cinc (21 g, 0,39 mol) en metanol y tetrahidrofurano (v/v, 1:1, 80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 5-bromo-*N*-metilbenceno-1,2-diamina en forma de un sólido (7,5 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 6,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (d, 0,7 = 8,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 2,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 201,1 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una solución de 5-bromo-*N*-metilbenceno-1,2-diamina (7,5 g, 0,037^ommol) en ácido fórmico (25 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol en forma de un sólido (6,5 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 211,1 [M+1]⁺.

Intermedio 18: 6-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

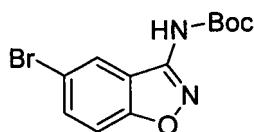


A. 6-Bromo-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una solución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (3 g, 0,02^ommol) en ácido acético (20 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. Cuando el análisis por TLC (diclorometano al 3 % en metanol) mostró que el material de partida se había consumido, la mezcla se ajustó a pH = 7 con solución acuosa de carbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre

sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 6-bromo-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (2,8 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s a, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

5 **B. 6-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol.** Una mezcla de 6-bromo-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (1 g, 4,76°mmol) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 226 mg, 5,17°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (948 mg, 5,17°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió gota a gota a esta temperatura y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol (1,2 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido EM (IEN): *m/z* 341,9 [M+1]⁺.

Intermedio 19: 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

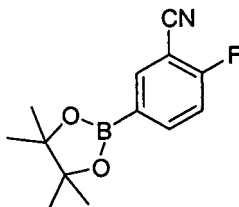


15 **A. 5-Bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo.** Una mezcla de oxima de propan-2-ona (730 mg, 10°mmol) y *tert*-butóxido de potasio (1,12 g, 10°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,0 g, 5,02°mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 2 h. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (800 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,64 (m, 2H), δ (ppm) 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), δ (ppm) 2,17 (s, 3H), δ (ppm) 2,07 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 254,7 [M+1]⁺

20 **B. 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina** Una solución de 5-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (504 mg, 2,0°mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico (5 M, 1 ml) y 2,2,2-ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina (324 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), δ (ppm) 7,62 (dd, *J*₂ = 2,0 Hz, *J*₁ = 8,8 Hz, 1H), δ (ppm) 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H).

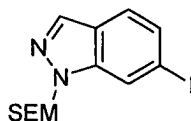
25 **C. 5-Bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de *tert*-butilo.** Una mezcla de 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina (424 mg, 2,0°mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (654 mg, 3,0°mmol), trietilamina (808 mg, 8,0°mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (24 mg, 0,2°mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de *tert*-butilo de (476 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 313,9 [M+1]⁺.

35 Intermedio 20: 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



40 **A. 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.** Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3 g, 0,015 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,6 g, 0,03 mol) y acetato de potasio (3,6 g, 0,038°mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó tres veces y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,1 g, 1,5°mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1 g, rendimiento del 27,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,05 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 12H); EM (IEN): *m/z* 248,1 [M+1]⁺.

45

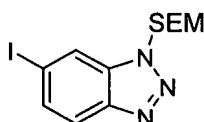
Intermedio 21: 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol

5 **A. 6-Nitro-1H-indazol.** A una solución de 2-metil-5-nitro-fenilamina (50 g, 329^ommol) en ácido clorhídrico (5 M, 200 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (45 g, 658^ommol) a 0 °C y la reacción mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-nitro-1H-indazol (40 g, rendimiento del 75 %) en forma de una sal de hidrocloreuro.

10 **B. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-.** A una solución de 6-nitro-1H-indazol (8 g, 49^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 4 g, 100^ommol) en porciones a 0 °C. Después de agitarse a esta temperatura durante 1 h, se añadió una solución de (2-clorometoxi-etil)-trimetilsilano (8,3 g, 50^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (5,8 g, rendimiento del 40 %). EM (IEN): *m/z* 293,9 [M+1]⁺.

15 **C. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina.** A una mezcla de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (5,8 g, 19,8^ommol) y cloruro de amonio (53,5 g, 198^ommol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (100 ml, v/v = 1:1) se le añadió polvo de cinc (13 g, 198^ommol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (3,5 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 263,9 [M+1]⁺.

20 **D. 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol.** A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (3,4 g, 13^ommol) en ácido clorhídrico (20 ml, 6 M) se le añadió una solución de nitrito de sodio (0,9 g, 13^ommol) en agua (5 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 30 min, se añadió una solución de yoduro de potasio (2,2 g, 13^ommol) en agua (10 ml) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1,64 g, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 375,1 [M+1]⁺.

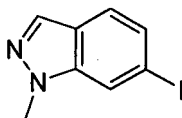
Intermedio 22: 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

30 **A. 4-Yodobenceno-1,2-diamina.** A una mezcla de 4-yodo-2-nitroanilina (10 g, 37,8^ommol) y cloruro de amonio (20 g, 378^ommol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (400 ml, v/v = 1:1) se le añadió polvo de cinc (24,6 g, 378^ommol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano) para proporcionar 4-yodobenceno-1,2-diamina (7,6 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 6,75 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,59 (s a, 4H).

35 **B. 6-Yodo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.** A una solución de 4-yodobenceno-1,2-diamina (6 g, 25,6^ommol) en ácido sulfúrico acuoso (23,7 ml, 40 %) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2,36 g, 34,3^ommol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 6-yodo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (5,6 g, rendimiento del 90 %) en forma de una sal de sulfato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H).

40 **C. 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.** A una mezcla de 6-yodo-1H-benzol[1,2,3]triazol (5,6 g, 20^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,44 g, 36^ommol) en porciones a 0 °C durante 1 h, se añadió una solución de (2-clorometoxi-etil)-trimetilsilano (3,98 g, 24^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (6,6 g, rendimiento del 88 %). EM (IEN): *m/z* 376,2 [M+1]⁺.

50

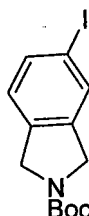
Intermedio 23: 6-yodo-1-metil-1H-indazol

5 **A. 1-Metil-6-nitro-1H-indazol.** A una solución de 6-nitro-1H-indazol (20 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 6,0 g, 0,15 mol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió yodometano (14,2 g, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-6-nitro-1H-indazol (11 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): m/z 178,7 $[M+1]^+$.

10 **B. 1-Metil-1H-indazol-6-amina.** A una mezcla de 1-metil-6-nitro-1H-indazol (1,77 g, 10°mmol) y cloruro de amonio (5,3 g, 100°mmol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (25 ml, v/v = 1:1) se le añadió polvo de cinc (6,5 g, 100°mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano) para proporcionar 1-metil-1H-indazol-6-amina (1,1 g, rendimiento del 74,8 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,30 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H).

15 **C. 6-Yodo-1-metil-1H-indazol.** A una solución de 1-metil-1H-indazol-6-amina (1,0 g, 7°mmol) en ácido clorhídrico (15 ml, 6 M) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,48 g, 7°mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. Después de agitarse a esta temperatura durante 30 min, se añadió una solución de yoduro de potasio (1,16 g, 7°mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua para proporcionar 6-yodo-1-metil-1H-indazol (0,8 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

20 **Intermedio 24: 5-yodoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo**



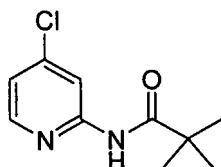
25 **A. 5-Yodoisindolin-1,3-diona.** A una solución de 5-aminoisindolin-1,3-diona (5 g, 0,03 mol) en ácido clorhídrico 2 N (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2,1 g, 0,03 mol) en agua (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Se añadió una solución de yoduro de sodio (5,1 g, 0,03 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua para proporcionar 5-yodoisindolin-1,3-diona (4 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,38 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H).

30 **B. 5-Yodoisindolina.** A una solución agitada de 5-yodoisindolin-1,3-diona (700 mg, 2,57°mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (974 g, 25,7°mmol) en porciones y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Se añadió complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro (3,9 ml, 25,7°mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría (100 ml) a 0~5 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 ml) y la mezcla se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso (6 M) a 0~5 °C a pH = 10. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml, 4 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se acidificó (pH~2) con una solución de ácido clorhídrico acuoso (6 M) a 0 °C. La capa acuosa se separó y se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso (6 N), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-yodoisindolina (300 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 245,7 $[M 1]^+$.

35 **C. 5-Yodoisindolin-2-carboxilato de *di-terc*-butilo.** Una mezcla de 5-yodoisindolina (730 mg, 2,95°mmol), dicarbonato de *di-terc*-butilo (1,2 g, 5,95°mmol), trietilamina (600 mg, 5,95°mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (72 mg, 0,6°mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la

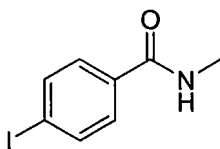
capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar el 5-yodoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido.

5 **Intermedio 25: *N*-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida**



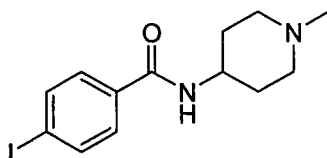
10 **A. *N*-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida.** A una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (1,7 g, 13,28^ommol) y trietilamina (1,61 g, 15,94^ommol) en diclorometano (30 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo gota a gota (1,91 g, 15,94^ommol) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua tres veces, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar *N*-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (2,67 g, rendimiento del 95,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 212,8 [M+1]⁺.

Intermedio 26: 4-Yodo-*N*-metilbenzamida



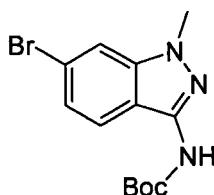
15 **A. 4-Yodo-*N*-metilbenzamida.** A una solución de metanamina (15 ml) en agua (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 4-yodo-benzoilo (6 g, 22,6^ommol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de 5 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 4-yodo-*N*-metilbenzamida (4,0 g, rendimiento del 68 %), que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) : *m/z* 262,1 [M+1]⁺.

20 **Intermedio 27: 4-Yodo-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**



25 **A. 4-Yodo-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida.** A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (0,91 g, 8^ommol) y trietilamina (1,21 g, 12^ommol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de 4-yodo-benzoilo (1,06 g, 4^ommol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 4-yodo-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida (1,10 g, rendimiento del 79,7 %), que se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,72 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,92 (s a, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,79 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,57 (m, 3H).

30 **Intermedio 28: 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *terc*-butilo**



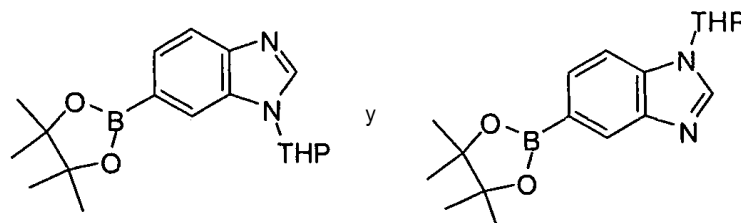
A. 6-Bromo-1*H*-indazol-3-amina. A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2 g, 10^ommol) en butan-1-ol (30 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2 ml, 40^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C

durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2,11 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,47 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (s a, 2H).

5 **B. 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina.** A una solución de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2,11 g, 10°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,4 g, 10°mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió yodometano (1,42 g, 10°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se
10 se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (1,36 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,60 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 326,1 [M+1]⁺.

15 **C. 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *terc*-butilo.** Una mezcla de 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (1,36 g, 6°mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,62 g, 12°mmol), trietilamina (1,22 g, 12°mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (24 mg, 0,2°mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *terc*-butilo de (480 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 426,1 [M+1]⁺.

25 **Intermedio 29:** Mezcla de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

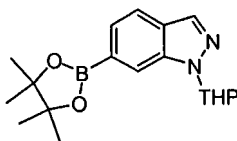


30 **A. 6-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol.** Una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (2 g, 0,011 mol), ortoformiato de trietilo (10 ml) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (300 mg, 0,001 mol) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,3 g, rendimiento del 65 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,60 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,32 (m, 1H).

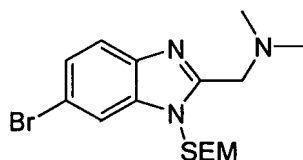
35 **B. 6-Bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol.** Una mezcla de 6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,3 g, 6,6°mmol), 3,4-dihidro-2*H*-pirano (7 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico (300 mg, 1,57°mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (800 mg, rendimiento del 44 %).

40 **C. 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol.** Una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2*N*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (800 mg, 2,8°mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,4 g, 5,6°mmol), acetato de paladio (65 mg, 0,28°mmol), trifetilfosfina (220 mg, 0,84°mmol) y fosfato de potasio (1 g, 4,7°mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión. El residuo se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar una mezcla de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (470 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,48 (s, 0,55H), 8,42 (s, 0,45H), 7,95 (s, 0,45H), 7,93 (s, 0,55H), 7,60-7,54 (m, 2H), 5,79 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 0,55H), 5,69 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 0,45H), 3,99 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 6H), 1,32 (s, 12H).

50

Intermedio 30: 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

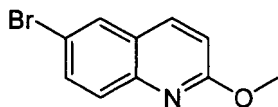
- A. 6-Bromo-1H-indazol.** Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (2 g, 10^ommol) e hidrazina acuosa (10 ml, al 85 %) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1H-indazol (1,3 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H).
- B. 6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla de 6-bromo-1H-indazol (1,3 g, 6,6^ommol), 3,4-dihidro-2H-pirano (7 ml) de ácido *p*-toluenosulfónico (300 mg, 1,57^ommol) en tetrahidrofurano (50 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (800 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 2H).
- C. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (800 mg, 2,8^ommol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,4 g, 5,6^ommol), acetato de paladio (65 mg, 0,28^ommol), trifenilfosfina (220 mg, 0,84^ommol) y fosfato de potasio (1 g, 4,7^ommol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (470 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 31: 1-(6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

- A. 6-Bromo-2-(clorometil)-1H-Benzo[d]imidazol.** Una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,8 g, 0,01 mol) e hidrocloreuro de 2-cloroacetimidato de etilo (1,59 g, 0,01 mol) en etanol anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-bromo-2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol (2,0 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 246,7 [M+1]⁺.
- B. 1-(6-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina.** Una mezcla de 6-bromo-2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol (2,0 g, 8,23^ommol) y una solución acuosa de dimetilamina (6,7 g, 0,04 mol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,2 g, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 255,8 [M+1]⁺.
- C. 1-(6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina.** A una solución de 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,1 g, 4,35^ommol) en N,N-dimetilformamida se le añadió hidruro de sodio (10 ml) a 0 °C (191 mg, 4,78^ommol) en porciones en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (794 mg, 4,78^ommol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para

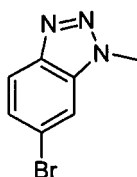
proporcionar 1-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (1,2 g, rendimiento del 72,3 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 385,9 [M+1]⁺.

Intermedio 32: 6-Bromo-2-metoxi-quinolina



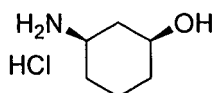
- 5 **A. 3,4-Dihidroquinolin-2(1H)-ona.** Una mezcla de ácido (*E*)-3-(2-nitrofenil)acrílico (60 g, 0,31 mol) y paladio sobre carbón (al 10 % p/p, 6 g) en metanol (1 l) se hidrogenó en 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (36 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 10,01 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).
- 10 **B. 6-Bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.** Una mezcla de 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (10 g, 0,068 mol) y *N*-bromosuccinimida (4,3 g, 0,075 mol) en diclorometano (300 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (9,5 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 226,1 [M+1]⁺.
- 15 **C. 6-Bromo-2-cloroquinolina.** Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1 g, 4,4°mmol), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1 g, 4,5°mmol) y oxitricloruro de fósforo (3 ml) en tolueno (10 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-2-cloroquinolina (960 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).
- 20 **D. 6-Bromo-2-metoxiquinolina.** Se disolvió sodio metálico (95 mg, 4,1°mmol) en metanol anhidro (50 ml) y se añadió 6-bromo-2-cloroquinolina (500 mg, 2,1°mmol), después la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-metoxiquinolina (483 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).
- 25 **E. 6-Bromo-2-metoxiquinolina.** Se disolvió sodio metálico (95 mg, 4,1°mmol) en metanol anhidro (50 ml) y se añadió 6-bromo-2-cloroquinolina (500 mg, 2,1°mmol), después la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-metoxiquinolina (483 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).
- 30

Intermedio 33: 6-bromo-1-metil-1*H*-benzotriazol



- 35 **A. 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol.** A una solución de 5-bromo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina (1,6 g, 8°mmol) en ácido clorhídrico (5 M, 20 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (1,1 g, 16°mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se neutralizó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (800 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H); EM (IEN): m/z 212,2 [M+1]⁺.
- 40

Intermedio 34: hidrocloreuro de (±)-*cis*-3-aminociclohexanol



A. 2-(Ciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona. Se pesaron trifenilfosfina soportada en resina (12,01 g, 30,6°mmol), isoindolina-1,3-diona (5,01 g, 34,1°mmol) y ciclohex-2-enol (3,05 ml, 30,6°mmol) en un matraz de 200 ml. Se añadió tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó y se enfrió a 0 °C, después, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (6,5 ml, 33,4°mmol) gota a gota durante 2 minutos. La reacción se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se filtró a través de celite usando acetato de etilo, después se concentró a un sólido de color amarillo. El material se disolvió en acetato de etilo caliente (~ 40 ml) y se añadieron hexanos (~ 15 ml) para provocar la cristalización del subproducto. El sobrenadante de color amarillo se decantó, se concentró, después, se volvió a disolver en tetrahidrofurano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar 2-(ciclohex-2-enil)isoindolina-1,3-diona (3,2053 g, 14,10°mmol, rendimiento del 46,1 %). (IEN): m/z 228,6 $[M+1]^+$.

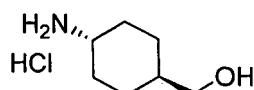
B. Intermedio A. En un matraz de 200 ml se añadieron 2-(ciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona (3,2053 g, 14,10°mmol), cloroformo (50 ml) y etanol (2,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se añadió *N*-bromosuccinimida (3,19 g, 17,92°mmol) (recién recristalizada en agua caliente). El matraz se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de solución de bisulfito de sodio al 10 %, después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, después, se volvió a disolver en diclorometano y se aplicó a una columna Biotage 40+M. El producto se eluyó usando acetato de etilo al 0-20 %/hexanos, produciendo el intermedio deseado A (1,975 g, 5,61°mmol, rendimiento del 39,8 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 7,78 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 5,58 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 1H), 2,57 (d, J = 14,45 Hz, 1H), 2,06-2,30 (m, 2H), 1,67 (d, J = 14,84 Hz, 1H), 1,30-1,43 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,03 Hz, 3H).

C. (\pm)-2-((1S,2R,3R)-2-Bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona. Se disolvió intermedio A (1,975 g, 5,61°mmol) en metanol (25 ml) y se añadió ácido clorhídrico 2 N (ac.) (5 ml, 10,00°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se filtró a través de una frita media y el sólido de color blanco se lavó con agua. El sólido se secó a temperatura ambiente al vacío para proporcionar (\pm)-2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona (1,2218 g, 3,77°mmol, rendimiento del 67,2 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,68-8,13 (m, 4H), 5,39 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 4,42-4,78 (m, 1H), 4,25 (td, J = 11,71, 4,30 Hz, 1H), 3,47-3,71 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 1H). (IEN): m/z 326,5 $[M+1]^+$.

D. (\pm)-*cis*-2-(3-Hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona. Se añadieron (\pm)-2-((1S,2R,3R)-2-Bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona (1,0933 g, 3,37°mmol), tributilestannano (1,10 ml, 4,15°mmol), tolueno (18 ml), metanol (2 ml) y (*E*)-2,2'-(diazeno-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN) (0,039 g, 0,236°mmol) a un matraz de 100 ml. El matraz estaba equipado con un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno y el aparato se lavó abundantemente con nitrógeno. El matraz se colocó en un baño de aceite 12 °C para agitarse. Después de 16 h, el análisis por CLEM mostró una proporción de producto:material de partida de ~ 1:1. Se añadieron otra porción de tributilestannano (1,1 ml, 3,37°mmol) y (*E*)-2,2'-(diazeno-1,2-diilo)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN) (0,051 g, 0,311°mmol) a la de reacción y la solución se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la reacción enfriada se concentró a un semisólido de color blanco, se volvió a disolver en tetrahidrofurano y metanol y se aplicó a una columna Biotage 40+M. La cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 10-60 %/hexanos proporcionó la (\pm)-*cis*-2-(3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona deseada (0,5213 g, 2,125°mmol, rendimiento del 63,0 %). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- δ) (ppm) 7,78-7,91 (m, 2H), 7,66-7,76 (m, 2H), 4,18 (t, J = 12,49 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 10,25, 5,27 Hz, 1H), 2,27 (c, J = 11,84 Hz, 1H), 1,98-2,19 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,69 (d, J = 12,49 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 5,47 Hz, 1H), 1,25-1,44 (m, 3H). (IEN): m/z 246,4 $[M+1]^+$.

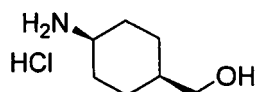
E. Hidrocloruro de (\pm)-*cis*-3-aminociclohexanol. En un matraz que contenía (\pm)-*cis*-2-(3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona (0,5213 g, 2,125°mmol) se añadieron etanol (10 ml), después hidrato de hidrazina (0,12 ml, 2,474°mmol). El matraz se tapó y se colocó en agitación en un baño de aceite a 80 °C. En el plazo de 5 h todos se habían disuelto. Después de 20 h, se añadió más hidrazina (0,04 ml) a la reacción y la reacción se calentó a reflujo durante otras 5 h, momento en el que el análisis por TLC mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró a aproximadamente la mitad de volumen, después se añadió 1 ml de HCl concentrado. La suspensión se concentró a un sólido y el sólido se trituró con agua, filtrando para retirar el precipitado sólido. El filtrado se concentró para proporcionar el hidrocloruro de (\pm)-*cis*-3-aminociclohexanol deseado (0,3338 g, 2,201°mmol, rendimiento del 104 %) en forma de una sal de HCl. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,04 (s a, 3H), 3,32-3,54 (m, 1H), 2,96 (d, J = 4,69 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 11,71 Hz, 1H), 1,57-1,90 (m, 3H), 1,08-1,33 (m, 3H), 0,93-1,07 (m, 1H).

Intermedio 35: Hidrocloruro de *trans*-(4-aminociclohexil)metanol



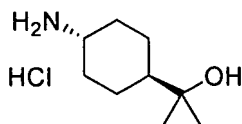
5 **A. Hidrocloruro de *trans*-5-(4-aminociclohexil)metanol.** Se disolvió ácido *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (2,5 g, 10,28°mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y después se añadió a complejo de borano tetrahidrofurano 1 M (10,28 ml, 10,28°mmol). La solución se calentó a 60 °C y después se añadió metanol (25 ml) gota a gota a la reacción. La reacción se agitó durante 30 min y después se concentró. El residuo se añadió a cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano, se agitó durante 5 min y después se concentró. El sólido se trituró en metanol al 10 % en acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (1,11 g, 6,70°mmol, rendimiento del 65,2 %). EM (IEN) m/z 230,4 [M]⁺.

Intermedio 36: Hidrocloruro de *cis*-(4-aminociclohexil) metanol



10 **A. Hidrocloruro de *cis*-(4-aminociclohexil)metanol.** Se añadió ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (2 g, 13,97°mmol) con tetrahidrofurano (100 ml) y complejo de borano-sulfuro de metilo (13,26 ml, 140°mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con metanol y después se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se añadieron a cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano. La solución se concentró y después se trituró con metanol al 10 % en acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (1,6 g, 9,66°mmol, rendimiento del 69,1 %). EM (IEN) m/z 130,1 [M]⁺.

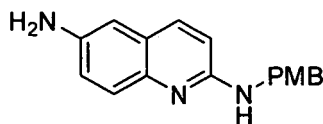
Intermedio 37: Hidrocloruro de *trans*-2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol



20 **A. 4-(*Terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo.** Se calentaron ácido *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (2 g, 8,22°mmol), yodometano (0,771 ml, 12,33°mmol), carbonato de potasio (3,41 g, 24,66°mmol) y acetona (20 ml) en un matraz a presión a 70 °C durante 16 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron en hexanos para proporcionar un sólido de color blanco (1,08 g, 4,20°mmol, rendimiento del 51,1 %). EM (IEN) m/z 258,4 [M]⁺.

25 **B. Hidrocloruro de *trans*-2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol.** Se disolvió 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo (0,5 g, 1,943°mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y después se enfriaron a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de metilmagnesio (6,48 ml, 19,43°mmol, 3 M en éter dietílico) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió por adición de cloruro de amonio saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró para proporcionar un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 158,3 [M+1]⁺.

Intermedio 38: *N*²-(4-metoxibencil)quinolin-2,6-diamina



35 **A. 2-Cloro-6-nitroquinolina.** A una mezcla de 6-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (1,5 g, 7,8°mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1,77 g, 7,8°mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió gota a gota oxiclорuro de fósforo (3,75°mmol) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de hielo-agua. La mezcla se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso 4 N a pH = 7. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter etílico y se secó a alto vacío para proporcionar 2-cloro-6-nitroquinolina (550 mg, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,15 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

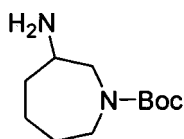
40 **B. *N*-(4-Metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina.** Una mezcla de 2-cloro-6-nitroquinolina (500 mg, 2,4°mmol) y 4-metoxibencilamina (10 ml) se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de sodio

45

anhidro y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina (96 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un líquido viscoso. EM (IEN): m/z 309,9 $[M+1]^+$.

5 **C. N²-(4-Metoxibencil)quinolin-2,6-diamina.** A una solución de N-(4-metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina (96 mg, 0,31°mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 20 ml) se le añadieron polvo de cinc (202 mg, 3,1°mmol) y cloruro de amonio (167 mg, 3,1°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC y CLEM mostró que la reacción se había completado. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo) para proporcionar N²-(4-metoxibencil)quinolin-2,6-diamina (50 mg, rendimiento del 57,7 %) en forma de un líquido. EM (IEN): m/z 279,9 $[M+1]^+$.

Intermedio 39: 3-Aminoazepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo



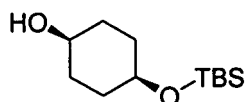
15 **A. (±)-Azepan-3-amina.** A una solución de (±)-3-aminoazepan-2-ona (3,65 g, 28,5°mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió tetrahidruro de litio y aluminio (2,71 g, 71,3°mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 5 días. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (100 ml, 3 veces). La fase de tetrahidrofurano combinada se evaporó al vacío para proporcionar azepan-3-amina (2,28 g, rendimiento del 69,5 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 2,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,76 (m, 20 1H), 1,60 (m, 9H); EM (IEN): m/z 115,3 $[M+1]^+$.

B. (±)-N-Bencilidenazepan-3-amina. A una solución de (±)-azepan-3-amina (2,28 0,02 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió benzaldehído (2,54 g, 0,024 mol), seguido de sulfato de sodio anhidro (3,41 g, 0,024°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (±)-N-bencilidenazepan-3-amina en bruto (4,61 g), que se usó en la siguiente etapa directamente. EM (IEN): m/z 203,4 $[M+1]^+$.

30 **C. 3-(Bencilidenamino)azepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo.** A una mezcla de (±)-N-Bencilidenazepan-3-amina (4,04 g, 0,02°mmol) y trietilamina (6,06 g, 0,06°mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (5,18 g, 0,024°mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3-(bencilidenamino)azepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo en bruto (4,98 g) en forma de un líquido viscoso. EM (IEN): m/z 303,2 $[M+1]^+$.

35 **D. 3-Aminoazepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo.** Una solución de 3-(bencilidenamino)azepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo (1 g, 3,31°mmol) en una mezcla de ácido acético y diclorometano (1:4, 20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se basificó con solución de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar 3-aminoazepano-1-carboxilato de (±)-terc-butilo (360 mg, rendimiento del 42 % para tres etapas). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 40 2,52 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 8H); EM (IEN): m/z 215,4 $[M+1]^+$.

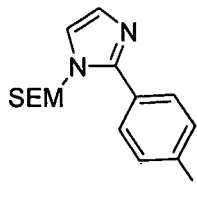
Intermedio 40: cis-4-(terc-Butildimetilsililoxi)ciclohexanol



45 **A. cis-4-(terc-Butildimetilsililoxi)ciclohexanol.** A una solución de cis-ciclohexano-1,4-diol (500 mg, 4,31°mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (650 mg, 4,31°mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de trietilamina (436 mg, 4,31°mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (21 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante un 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar cis-4-(terc-

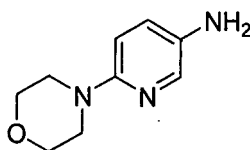
butildimetilsililoxi)ciclohexanol (420 mg, rendimiento del 42,4 %) en forma de un líquido. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 3,81 (m, 2H), 1,84 (m, 8H), 0,90 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Intermedio 41: 2-(4-Yodofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol

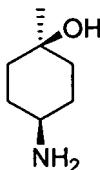


- 5 **A. 2-(4-Yodofenil)-1H-imidazol.** A una solución de 4-yodobenzaldehído (500mg, 2,16 $^{\circ}$ mmol) en metanol (20 ml) (40 %) se le añadieron oxalaldehído (5 ml) y solución acuosa al 25 % de hidróxido de amonio (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éster de petróleo y se secó a alto vacío para proporcionar 2-(4-yodofenil)-1H-imidazol (500 mg, rendimiento del 86 %). EM (IEN): m/z 270,9 $[M+1]^+$.
- 10 **B. 2-(4-Yodofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol.** A una solución de 2-(4-yodofenil)-1H-imidazol (268 mg, 1 $^{\circ}$ mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 mg, 1,5 $^{\circ}$ mmol) a 0 $^{\circ}\text{C}$ en porciones. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetil-silano (196 mg, 1,2 $^{\circ}$ mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 veces, la capa orgánica se concentró y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2-(4-yodofenil)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (217 mg, rendimiento del 54,7 %) en forma de un líquido, que se usó para la siguiente etapa directamente. EM (IEN): m/z 400,9 $[M+1]^+$.
- 15

Intermedio 42: 6-Morfolinopiridin-3-amina



- 20 **A. 4-(5-Nitropiridin-2-il)morfolina.** Se disolvió 2-bromo-5-nitropiridina (1 g, 5 $^{\circ}$ mmol) en morfolina (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-hexano, se secó a alto vacío para proporcionar 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina (0,9 g, rendimiento del 90 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 9,04 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,75 (m, 4H).
- 25 **B. 6-Morfolinopiridin-3-amina.** A una solución de 4-(5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (0,8 g, 3,83 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (v/v, 1:1, 40 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de amonio (2,07 g, 38,3 $^{\circ}$ mmol), seguido de polvo de cinc (2,49 g, 38,3 $^{\circ}$ mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se aclaró con metanol. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-70 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-morfolinopiridin-3-amina (330 mg, rendimiento del 48,2 %) en forma de un sólido de color negro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,59 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,16 (m, 4H); EM (IEN): m/z 180,0 $[M+1]^+$.
- 30
- 35 **Intermedio 43: *cis*-4-Amino-1-metilciclohexanol**



A. *trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexanol. Se suspendieron *trans*-4-aminociclohexanol (15,69 g, 136 $^{\circ}$ mmol) y bicarbonato de sodio (37,8 g, 450 $^{\circ}$ mmol) en etanol (300 ml), se trataron con cloruro de bencilo (45,9 ml, 395 $^{\circ}$ mmol) y se agitaron a 75 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. La suspensión se filtró y el filtrado resultante se concentró para proporcionar un

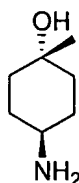
sólido ceroso de color amarillo. El sólido se disolvió en cloruro de metileno (400 ml) y se lavó con hidróxido de sodio (100 ml, 2 veces), salmuera (100 ml, 1 vez), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un sólido ceroso de color blanquecino que en reposo a temperatura ambiente formó un líquido de color amarillo que contenía un sólido ceroso que mostró tanto el producto como el exceso de cloruro de bencilo por análisis por TLC. Este material se disolvió en éter (300 ml) y el producto deseado se extrajo en forma de la sal de amina con ácido clorhídrico acuoso 1 N (300 ml, 1 vez). El análisis por TLC indicó la presencia de cloruro de bencilo en la capa etérea y de producto en la capa acuosa. Después, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (200 ml) antes de que se neutralizara usando hidróxido de sodio acuoso 6 N, seguido de hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo en forma de la amina libre usando acetato de etilo (300 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (37,12 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,31 (dt, *J* = 7,26, 14,47 Hz, 8H), 7,17-7,23 (m, 2H), 4,42-4,46 (m, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,26-3,33 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 1,71-1,88 (m, 5H), 1,34-1,46 (m, 2H), 0,91-1,12 (m, 3H). *F_R* = 0,11 (TLC, acetato de etilo al 20 % en hexano); EM (IEN) *m/z* 296,5 [M+1]⁺.

B. 4-(Dibencilamino)ciclohexanona. Una solución de sulfóxido de dimetilo (5,77 ml, 81°mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió gota a gota, a una solución de cloruro de oxalilo (3,26 ml, 37,2°mmol) en cloruro de metileno (150 ml) agitando a -78 °C. Después de agitarse durante 15 min a -78 °C, se añadió una solución de trans-4-(dibencilamino)ciclohexanol (10,0 g, 33,9°mmol) gota a gota en cloruro de metileno (100 ml). Después de agitarse a -78 °C durante otros 15 minutos, se añadió trietilamina (23,59 ml, 169°mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción apareció en forma de una suspensión y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite incoloro que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,11 g, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,35-7,39 (m, 4H), 7,28-7,33 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,06 (td, *J* = 2,81, 6,43 Hz, 2H), 1,81 (cd, *J* = 4,27, 12,49 Hz, 2H). *F_R* = 0,36 (TLC, acetato de etilo al 20 % en hexano); EM (IEN) *m/z* 294,4 [M+1]⁺.

C. cis-4-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol y trans-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol. Una solución de bromuro de metilmagnesio/éter 3,0 M (11,95 ml, 35,8°mmol) en éter seco (100 ml) se añadió gota a gota durante 15 min a una solución de 4-(dibencilamino)ciclohexanona (8,09 g, 27,6°mmol) en éter seco (200 ml). La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se descubrió que la reacción se había completado solo al 75 % por análisis por RMN y CLEM (usando TIC). Se añadió bromuro de metilmagnesio/éter 3,0 M (3 ml, 9°mmol) adicional y la mezcla se agitó otras 20 h. La mezcla de reacción se inactivó cuando se vertió cuidadosamente en una solución de cloruro de amonio acuoso (250 ml), provocando que se formara un precipitado. Ambas capas (y suspensión) se agitaron durante 10 min, provocando que todo el precipitado se disolviera. La capa etérea se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite incoloro que se purificó mediante el uso de cromatografía rápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para separar los isómeros *cis* y *trans* (*cis*: *F_R* = 0,33; *trans*: *F_R* = 0,20, acetato de etilo al 20 % en hexanos). Ambos isómeros necesitaron cromatografía adicional. Las fracciones que contenían el material *cis* se purificaron usando cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,54 g, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,32-7,37 (m, 4H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,29-2,40 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,54 (d, 4H), 1,07-1,19 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). El isómero *trans* también necesitó cromatografía de columna adicional (acetato de etilo al 0-20 % en hexano) para proporcionar el isómero *trans* en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,57 (s, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 12,20 Hz, 2H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H), 1,09 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 310,5 [M+1]⁺.

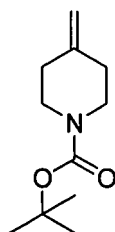
D. cis-4-Amino-1-metilciclohexanol. Se disolvió cis-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (0,770 g, 2,488°mmol) en etanol (25 ml), se trató con hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,349 g, 2,488°mmol) y se agitaron en un globo lleno de hidrógeno durante 2 días. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado resultante se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color gris pálido (0,308 g, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2,42 (tt, 1H), 1,29-1,54 (m, 6H), 1,18-1,29 (m, 2H). EM (IEN) *m/z* 130,1 [M+1]⁺.

Intermedio 44: trans-4-Amino-1-metilciclohexanol



A. *trans*-4-Amino-1-metilciclohexanol. Se disolvió *trans*-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (0,787 g, 2,54^ommol) en etanol (25 ml), se trató con hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,357 g, 2,54^ommol) y se agitaron en un globo lleno de hidrógeno durante 16 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (0,311 g, rendimiento del 95 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 3,44 (c, *J* = 6,98 Hz, 2H), 2,55-2,66 (m, 1H), 1,64 (dd, *J* = 3,83, 12,96 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* = 13,03 Hz, 2H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,00-1,15 (m, 6H). EM (IEN) *m/z* 130,1 [M+1]⁺.

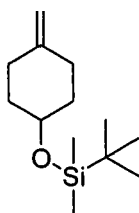
Intermedio 45: 4-Metilenpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A. 4-Metilenpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 1-bencil-4-metilenpiperidina (1,0 g, 5,34^ommol) en diclorometano (53,4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota clorocarbonato de 1-cloroetilo (0,840 g, 5,87^ommol). Después, la reacción se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se sustituyó con metanol (20 ml). Después, la solución se calentó a 75 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en 5 ml de una solución acuosa 0,5 N de HCl. La solución se lavó con éter dietílico 3 veces y la fase acuosa se evaporó a sequedad. El agua se destiló azeotrópicamente con metanol (5 ml, 2 veces). El análisis por CLEM confirmó el consumo del material de partida. El material se usó (agujas incoloras) sin purificación adicional.
 10
 15

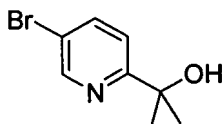
Una solución de hidrocloreuro de 4-metilenpiperidina (0,714 g, 5,34^ommol) en diclorometano (39,6 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (1,563 ml, 11,21^ommol) seguida de di-*terc*-butilo (1,240 ml, 5,34^ommol). El baño se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-20 % en hexanos). Se aisló 4-metilenpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,974 g, 4,94^ommol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 4,75 (s, 2H), 3,40 (t, *J* = 5,86 Hz, 4H), 2,11-2,21 (m, 4H), 1,40-1,47 (m, 9H).
 20

Intermedio 46: *terc*-Butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano



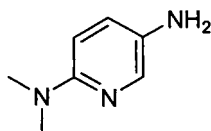
A. *terc*-Butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,26 g, 17,51^ommol) en tetrahidrofurano (88 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5 M, 7,29 ml, 18,21^ommol) con agitación vigorosa. La suspensión se volvió de color naranja brillante. La reacción se calentó a temperatura ambiente antes de que se añadiera una solución de 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (4,0 g, 17,51^ommol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente. Tras la adición, se formó un precipitado de color amarillo y se hizo más abundante al final de la adición. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la reacción se decantó y se filtró. El sólido se lavó con hexanos y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2 columnas, la muestra se cargó como una solución en diclorometano) y se eluyó con acetato de etilo al 5-10 % en hexanos. Se aisló *terc*-butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano (3,339 g, 14,75^ommol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite de color amarillo-verde claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 4,52 (s, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 9H), 0,04-0,03 (m, 6H).
 25
 30
 35

Intermedio 47: 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol



5 **A. 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol.** Se disolvió 2,5-dibromopiridina (15 g, 63,3^ommol) en tolueno (750 ml) y después se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil litio (1,7 M en pentano, 30,4 ml, 76^ommol) gota a gota a la solución y después se agitó durante 2 h. A la solución se le añadió acetona (5,58 ml, 76^ommol) y después se agitaron durante 1 h a -78 °C. La reacción se dejó calentar a -10 °C y después se añadió a cloruro de amonio saturado (150 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar un aceite transparente ligeramente coloreado (11,6 g, 53,7^ommol, rendimiento del 85 %). EM (IEN) m/z 216,1 $[M]^+$.

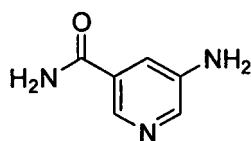
Intermedio 48: N²,N²-Dimetilpiridin-2,5-diamina



10 **A. N,N-Dimetil-5-nitropiridin-2-amina.** Se agitó 2-bromo-5-nitropiridina (5 g, 24,8^ommol) en solución acuosa de dimetilamina (al 33 %, 20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en metanol para proporcionar N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (2,6 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 6H).

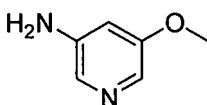
15 **B. N²,N²-Dimetilpiridin-2,5-diamina.** Una mezcla de N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (500 mg, 3^ommol) y paladio al 10 % sobre carbono (al 10 % p/p, 50 mg) en etanol (20 ml) se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N²,N²-dimetilpiridin-2,5-diamina (340 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un líquido viscoso. EM (IEN): m/z 138,1 $[M+1]^+$.

Intermedio 49: 5-Aminonicotinamida



25 **A. 5-Aminonicotinamida.** Una mezcla de 5-aminonicotinato de metilo (500 mg, 3,28^ommol) en una mezcla de (5 ml) e hidróxido de amonio (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (15 ml, 4 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar 5-aminonicotinamida (300 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido.

Intermedio 50: 5-Metoxipiridin-3-amina



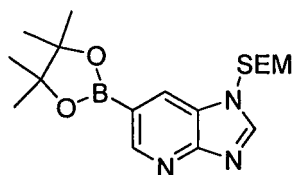
30 **A. 2,6-Dibromopiridin-3-ol.** Una solución enfriada con hielo de bromo (50 g, 320 mol) en hidróxido de sodio acuoso al 10 % (320 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de piridin-3-ol (10 g, 105^ommol) en hidróxido de sodio acuoso al 10 % (110 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 4 h. Una pequeña cantidad de sólido de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se enfrió y se añadió ácido clorhídrico concentrado a pH = 1. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en tetracloruro de carbono para proporcionar 2,6-dibromo-piridin-3-ol (9,93 g, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11,17 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (m, 1H); EM (IEN): m/z 253,7 $[M+H]^+$.

35 **B. 2,6-Dibromo-3-metoxipiridina.** Una mezcla de 2,6-dibromopiridin-3-ol (9,49 g, 37,5^ommol), carbonato de potasio (4,75 g, 34,4^ommol), dimetilsulfóxido (16 ml) y yoduro de metilo (8 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), la mezcla se calentó suavemente con agitación, hasta que el yoduro de metilo residual se evaporó. La metoxipiridina precipitó cuando la solución acuosa se enfrió y el sólido se recristalizó en hexano para proporcionar 2,6-dibromo-3-metoxipiridina (4,0 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); EM (IEN): m/z 267,6 $[M+H]^+$.

C. 2,6-Dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina. A una solución de 2,6-dibromo-3-metoxipiridina (4 g, 0,015 mol) en ácido sulfúrico (20 ml) se le añadió una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico (v/v, 1:1) (40 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 60-65 °C durante la noche, se enfrió y se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina (1,3 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,24 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

D. 5-Metoxipiridin-3-amina. Una mezcla de 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina (0,3 g, 0,98 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (al 50 % p/p, 30 mg) en metanol (20 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-metoxipiridin-3-amina (0,1 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Intermedio 51: 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

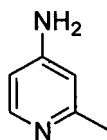


A. 6-Bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Una solución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (2 g, 11 mmol) en ácido fórmico (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido de color marrón (2 g, rendimiento del 94 %).

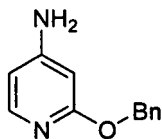
B. 6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. A una solución de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina (1 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (300 mg, 7,5 mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 h, se añadió (2-clorometoxietil)trimetilsilano (996 mg, 6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio acuoso (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (600 mg, rendimiento del 36,6 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

C. 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-. Una mezcla de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (400 mg, 1,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (466 mg, 1,83 mmol), triciclohexilfosfina (68 mg, 0,24 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (112 mg, 0,12 mmol) y acetato de potasio (240 mg, 2,4 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-1 % en diclorometano) para proporcionar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (330 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,78 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 0,92 (t, 0,7 = 8,0 Hz, 2H), 0 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 376,1 [M+1]⁺.

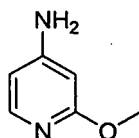
Intermedio 52: 2-Metilpiridin-4-amina



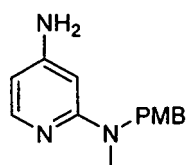
A. 2-Metilpiridin-4-amina. Una mezcla de 2-metil-4-nitropiridina (500 mg, 3,6 mmol) y polvo de hierro (1 g, 18 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar 2-metilpiridin-4-amina (100 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Intermedio 53: 2-(Benciloxi)piridin-4-amina

5 **A. 2-(Benciloxi)piridin-4-amina.** A una solución de alcohol bencilico (2,53 g, 23,4^ommol) en dioxano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,15 g, 28,75^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió 2-cloropiridin-4-amina (1,5 g, 11,7^ommol) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 2-(benciloxi)piridin-4-amina (800 mg, rendimiento del 34,1 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (s a, 5H), 6,27 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,11 (s a, 2H).

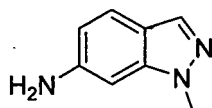
Intermedio 54: 2-Metoxipiridin-4-amina

15 **A. 2-Metoxipiridin-4-amina.** Una mezcla de metanol (10 ml) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 624 mg, 15,6^ommol) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2-cloropiridin-4-amina (1,0 g, 7,8^ommol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 2-metoxipiridin-4-amina (210 mg, rendimiento del 21,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 6,0 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,07 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H).

Intermedio 55: N²-(4-Metoxibencil)-N²-metilpiridin-2,4-diamina

25 **A. N-(4-Metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina.** Una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (1,0 g, 6,3^ommol) y 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (1,5 g, 9,6^ommol) en dimetoxietano (15 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina (0,65 g, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

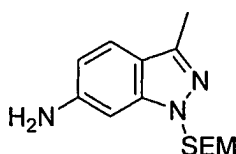
30 **B. N²-(4-metoxibencil)-N²-metilpiridin-2,4-diamina.** Una mezcla de N-(4-metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina (0,5 g, 1,83^ommol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg, al 50 % p/p) en metanol (20 ml) en 1 atmósfera de hidrógeno se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar N²-(4-metoxi-bencil)-N²-metil-piridin-2,4-diamina (0,41 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (m, 1H), 5,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,71 (s, 3H) 2,84 (s, 3H); EM (IEN) : *m/z* 244,0 [M+1]⁺.

Intermedio 56: 1-Metil-1H-indazol-6-amina

A. 1-Metil-6-nitro-1H-indazol. Una mezcla de 6-nitro-1H-indazol (3,3 g, 20°mmol) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,2 g, 30°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (8,52, 60°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-6-nitro-1H-indazol (1,9 g, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,52 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

B. 1-Metil-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 1-metil-6-nitro-1H-indazol (1 g, 5,6°mmol) en etanol (50 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (al 50 % p/p, 100 mg) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 1-metil-1H-indazol-6-ilamina (790 mg, al 95,1 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H).

Intermedio 57: 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina



A. 3-yodo-6-nitro-1H-indazol. Una solución de 6-nitro-1H-indazol (2,0 g, 12°mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (50 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio (7,5 ml, 2 M) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Se añadieron cristales de yodo (3,8 g, 15°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 3-yodo-6-nitro-1H-indazol (3,2 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN): *m/z* 289,9 [M+1]⁺.

B. 3-Yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. A una solución de 3-yodo-6-nitro-1H-indazol (1,45 g, 5°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,24 g, 6°mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 1 h, se añadió (2-clorometoxietil)trimetilsilano (1,0 g, 6°mmol) gota a gota a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 4 veces). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-5 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,78 g, rendimiento del 37 %). EM (IEN): *m/z* 420,9 [M+1]⁺.

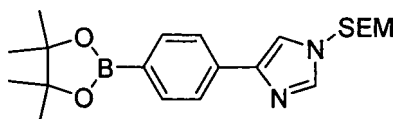
Esta reacción también se realizó usando tetrahidrofurano como disolvente, proporcionando un rendimiento del 57 % de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol.

C. 3-Metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (754 mg, 1,8°mmol), ácido metilborónico en tetrahidrofurano (432 mg, 3,6°mmol), solución acuosa de fosfato de potasio (2 M, 5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,48 g, en bruto). EM (IEN): *m/z* 308,1 [M+1]⁺.

Esta reacción también puede realizarse en dioxano anhidro usando 3 equivalentes de ácido metilborónico, 3 equivalentes de carbonato de cesio como base y 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) a 90 °C durante la noche. Siguiendo este procedimiento, se obtuvo 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol en un rendimiento del 82 % después de la cromatografía.

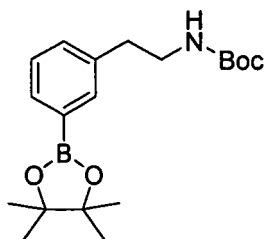
D. 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. A una solución de 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,48 g, en bruto) en metanol (5 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,3 g, al 50 % p/p) y la mezcla se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 3-5 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (138 mg, rendimiento del 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, H), 6,66 (d, *J* = 2,0 Hz, H), 6,58 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,56 (t, 0,7 = 8,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 0,91 (m, 2H), -0,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 9H).

El rendimiento de esta etapa aumentó al 100 % cuando se usó 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol purificado, eliminando la necesidad de cromatografía.

Intermedio 58: 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol

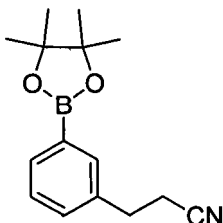
A. 4-(4-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. A una solución agitada de 4-(4-bromofenil)-1H-imidazol (446 mg, 2^ommol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 96 mg, 2,4^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (545 mg, 3^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando el material de partida se había consumido, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (440 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,80-7,84 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 353,0 [M+1]⁺.

B. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. Una mezcla desgasificada de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (200 mg, 0,56^ommol), bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0,62^ommol), acetato de potasio (139 mg, 1,42^ommol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (42 mg, 0,06^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (120 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,69 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H), 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 386,2 [M+1]⁺.

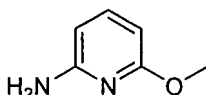
Intermedio 59: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetilcarbamato de *tert*-butilo

A. 3-Bromofenetilcarbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de 2-(3-bromofenil)etanamina (1 g, 5,03^ommol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,64 mg, 7,5^ommol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró para proporcionar 3-bromofenetilcarbamato de *tert*-butilo (1,5 g, rendimiento del 99,1 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

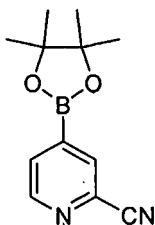
B. 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetilcarbamato de *tert*-butilo. Una mezcla desgasificada de 3-bromofenetilcarbamato de *tert*-butilo (1,9 g, 6,35^ommol), bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,53^ommol), acetato de potasio (1,56 g, 19^ommol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (475 mg, 0,64^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-5 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetilcarbamato de *tert*-butilo (1,9 g, rendimiento del 86,4 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,29 (s, 12H), 1,16 (s, 9H).

Intermedio 60: 3-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo

5 **A. 3-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo.** Una mezcla desgasificada de 3-(3-bromofenil)propanonitrilo (1,05 g, 5^ommol), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,5^ommol), acetato de potasio (1,47 g, 15^ommol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,37 g, 0,5^ommol) en dioxano (10 ml) se calentó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo (1 g, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,73-7,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 2,97 (t, 0,7 = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 61: 6-Metoxipiridin-2-amina

15 **A. 6-Metoxipiridin-2-amina.** Una mezcla de sodio (0,8 g, 34,8^ommol) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo a 80 °C. Después de que el sodio se consumiera, se añadió 6-bromopiridin-2-amina (3 g, 17,4^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un autoclave durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-metoxipiridin-2-amina (1,4 g, rendimiento del 63,6 %) RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (m, 2H), 3,83 (s, 1H).

Intermedio 62: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo

20 **A. 1-Óxido de 4-bromopiridina.** A una suspensión de hidrocloreto de 4-bromopiridina (5,0 g, 25,9^ommol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (2,62 g, 25,9^ommol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 0,5 h, se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (4,46 g, 25,9^ommol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (30 ml), solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50-100 % en metanol) para proporcionar 1-óxido de 4-bromopiridina en forma de un sólido (2,1 g, rendimiento del 44,8 %).

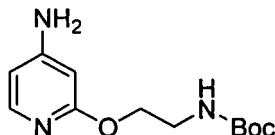
30 **B. 4-Bromopicolinonitrilo.** Una mezcla de 1-óxido de 4-bromopiridina (2,0 g, 11,56^ommol), cianuro de trimetilsililo (3,43 g, 34,68^ommol) y trietilamina (2,34 g, 23,12^ommol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromopicolinonitrilo (1,52 g, rendimiento del 72,4 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d); δ (ppm) 8,56 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, J = 4,2 Hz, 1H).

35 **C. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo.** Una mezcla desgasificada de 4-bromopicolinonitrilo (1,50 g, 8,24^ommol), bis(pinacolato)diboro (4,19 g, 16,48^ommol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (600 mg, 0,82^ommol) y acetato de potasio (2,0 g, 20,6^ommol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (1,8 g, rendimiento del

40

9,2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 63: 2-(4-Aminopiridin-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo

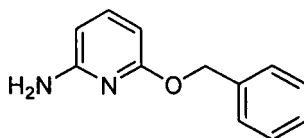


5 **A. 2-Cloropiridin-4-amina.** A una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (13 g, 82,3^ommol) en una mezcla de etanol acuoso al 80 % (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se le añadió polvo de hierro (20 g, 357,1^ommol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió carbonato de sodio para neutralizar el ácido residual. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 2-cloropiridin-4-amina (6,8 g, 53,1^ommol, rendimiento del 64,5 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 4,36 (s a, 2H).

10 **B. 2-(2-Aminoetoxi)-piridin-4-amina.** Una mezcla de 2-aminoetanol (2,1 g, 34,4^ommol) e hidruro de sodio (825 mg, 34,4^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2-cloropiridin-4-amina (4,0 g, 31,3^ommol). La mezcla resultante se calentó a 160 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces), la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 2-(2-aminoetoxi)piridin-4-amina (1,0 g, rendimiento del 20,9 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 154,2 [M+1]⁺.

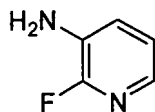
15 **C. 2-(4-Aminopiridin-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo** Una mezcla de 2-(2-aminoetoxi)-piridin-4-amina (1,0 mg, 6,54^ommol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,42 mg, 6,54^ommol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-aminopiridin-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (900 mg, rendimiento del 54,5 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,15 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 5,6 Hz, 1H), 5,90 (s a, 2H), 5,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (m, 0,7 = 6,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Intermedio 64: 6-(Benciloxi)piridin-2-amina

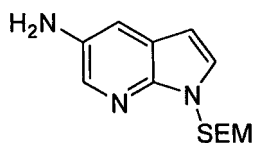


20 **A. 6-(Benciloxi)piridin-2-amina** Una mezcla de sodio (0,54 g, 23,2^ommol) y alcohol bencilico (2,5 g, 23,2^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a reflujo. Cuando el sodio se consumió, el dioxano se retiró y se añadió 6-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,6^ommol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-100 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(benciloxi)piridin-2-amina (0,6 g, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,83 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H).

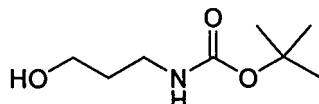
Intermedio 65: 2-Fluoropiridin-3-amina



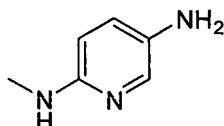
25 **A. 2-Fluoropiridin-3-amina.** A una solución de 2-fluoro-3-nitropiridina (600 mg, 4,2^ommol) en etanol acuoso al 80 % (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se le añadió polvo de hierro (2,4 g, 42^ommol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió carbonato de sodio para neutralizar el ácido residual y la mezcla resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 2-fluoropiridin-3-amina (300 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 112,9 [M+1]⁺.

Intermedio 66: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

5 **A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina.** A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (250 mg, 1,88^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (75 mg, 1,88^ommol) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (312 g, 1,88^ommol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (300 mg, rendimiento del 67,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 0,92 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

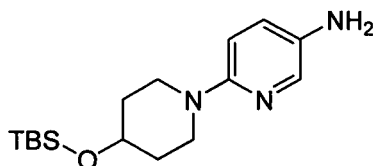
Intermedio 67: 3-Hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo

15 **A. 3-Hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo.** A una solución de 3-aminopropan-1-ol (4,6 g, 61^ommol) en diclorometano (40 ml) se le añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (14 g, 64^ommol) en diclorometano (40 ml) en 30 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se lavó con éster de petróleo y se secó para proporcionar el 3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo (8,9 g, rendimiento del 83,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 68: *N*²-Metilpiridin-2,5-diamina

25 **A. *N*-Metil-5-nitropiridin-2-amina.** Una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (1,2 g, 5,9 mmol) en metilamina (solución acuosa, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió salmuera y el precipitado se recogió y se lavó con agua para proporcionar *N*-metil-5-nitropiridin-2-amina (870 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido.

30 **B. *N*²-Metilpiridin-2,5-diamina.** Una mezcla de *N*-metil-5-nitropiridin-2-amina (870 mg, 5,7^ommol) y paladio al 10 % sobre carbón (humedad del 50 %, p/p, 170 mg) en metanol se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-33 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*²-metilpiridin-2,5-diamina (300 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,15 (s a, 1H), 2,77 (s, 3H).

Intermedio 69: 6-(4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina

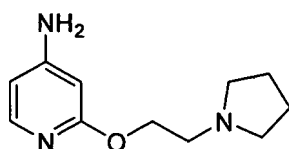
35 **A. 1-(5-Nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol** Una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (1 g, 4,98^ommol), piperidin-4-ol (503 mg, 4,98^ommol), trietilamina (503 mg, 4,98^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se

purificó en cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1 g, rendimiento del 90,5 %).

5 **B. 2-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina.** A una solución de 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (2 g, 8,96^ommol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (1,34 g, 8,96^ommol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de trietilamina (0,9 g, 8,96^ommol) y 4-(dimetilamino)piridina (110 mg, 0,896^ommol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante una hora, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il-5-nitropiridina (2 g, rendimiento del 75 %).

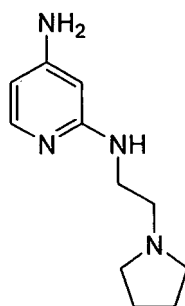
10 **C. 6-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina.** Una mezcla de 2-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (500 mg, 1,48^ommol), paladio al 10 % sobre carbono (humedad del 50 %, 50 mg) en metanol (2 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (200 mg, rendimiento del 44,0 %).

Intermedio 70: 2-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina



20 **A. 2-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina.** Una mezcla de hidruro de sodio (0,4 g, 8,6^ommol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,98 g, 8,6^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h (110 °C). Cuando el sodio se consumió, la mezcla se concentró para retirar el dioxano. Se añadió 2-cloropiridin-4-amina (1 g, 7,8^ommol) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 33-100 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina (0,5 g, 31,3 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Intermedio 71: N²-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,4-diamina



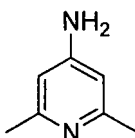
30 **A. 1-Óxido de 2-cloropiridina.** A una solución de 2-cloropiridina (5 g, 0,04 mol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (15,2 g, 0,08^ommol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el material de partida se consumiera, se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-óxido de 2-cloro-piridina (4 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido.

35 **B. 1-Óxido de 2-cloro-4-nitropiridina.** Se mezcló 1-óxido de 2-cloropiridina (4 g, 0,03 mol) con ácido sulfúrico (16 g, 0,18 mol) y ácido nítrico fumante (9 g, 0,15 mol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en el agua fría (100 ml) a 0-5 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 ml) y se basificó mediante la adición de una solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio a 0-5 °C a pH = 10. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml 4 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-óxido de 2-cloro-4-nitropiridina (1,2 g, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido.

C. 1-Óxido de 4-nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina. Una mezcla de 1-óxido de 2-cloro-4-nitropiridina (400 mg, 2,3°mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (524 mg, 4,6°mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (metanol al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 1-óxido de 4-nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina (300 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 2,8 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 1,90 (s, 4H).

D. N²-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,4-diamina. Una mezcla de 1-óxido de 4-nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina (300 mg, 1,19°mmol) y Ni Raney (50 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó en 1 atm de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N²-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2,4-diamina (210 mg, rendimiento del 85 %). EM (IEN): *m/z* 206,9 [M+1]⁺.

Intermedio 72: 2,6-Dimetilpiridin-4-amina

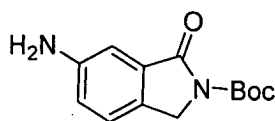


A. 1-Óxido de 2,6-dimetilpiridina. A una solución de 2,6-dimetilpiridina (10,7 g, 0,1 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (32,4 g, 0,15°mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el material de partida se consumiera, se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-óxido de 2,6-dimetilpiridina (12 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido.

B. 1-Óxido de 2,6-dimetil-4-nitropiridina. A una solución de 1-óxido de 2,6-dimetilpiridina (7 g, 0,057 mol) en ácido sulfúrico (20 ml) se le añadió una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico (v/v, 1:1, 50 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 100 °C hasta que el material de partida se consumió. La mezcla se enfrió, se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-óxido de 2,6-dimetil-4-nitropiridina (3,1 g, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,01 (s, 2H), 2,57 (s, 6H).

C. 2,6-Dimetilpiridin-4-ilamina. A una solución de 1-óxido de 2,6-dimetil-4-nitropiridina (2 g, 11,9°mmol) en ácido acético glacial se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (0,2 g) y la mezcla se hidrogenó a 45 psi (310,26 kPa) de hidrógeno a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se ajustó a pH = 12 con solución de hidróxido de sodio 6 N. La mezcla se extrajo con cloroformo, se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar 2,6-dimetilpiridin-4-ilamina (600 mg, rendimiento del 47 %). EM (IEN): *m/z* 113,1 [M+1]⁺.

Intermedio 73: 6-Amino-1-oxoisindolin-2-carboxilato de terc-butilo



A. 2-Metil-5-nitrobenzoato de metilo. A una solución agitada de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (2 g, 11°mmol) en metanol se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,2 g, 27,5°mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de que el análisis por cromatografía en capa fina indicara que el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en la mezcla de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2,08 g, rendimiento del 96,7 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,69 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

B. 2-(Bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo. Una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2,08 g, 10,67°mmol), *N*-bromosuccinimida (2,06 g, 11,58°mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) (40 mg, 0,244 mmol) en tetraclorometano (25 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Cuando el análisis por cromatografía en capa fina indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (2,2 g), que se usó en la siguiente etapa directamente.

C. 6-Nitroisindolin-1-ona. Se disolvió 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (2,2 g) en solución de amoníaco metanólico (7 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol para proporcionar 6-nitroisindolin-1-ona (616 mg, rendimiento del 32 % para dos etapas) en

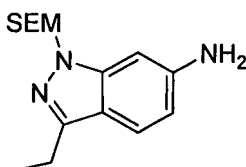
forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,97 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H).

D. 6-Nitro-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo. A una mezcla de 6-nitroisindolin-1-ona (500 mg, 2,8°mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (610 mg, 228°mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (34 mg, 0,28°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el 6-nitro-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (778 mg, rendimiento del 90,6 %) en forma de un sólido.

E. 6-Amino-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-nitro-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (426 mg, 1,53°mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (40 mg) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 min. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (273 mg, rendimiento del 64 %). EM (IEN): *m/z* 249,2 [M+1]⁺.

Se preparó 5-amino-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de 6-amino-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo usando ácido 2-metil-4-nitrobenzoico como material de partida.

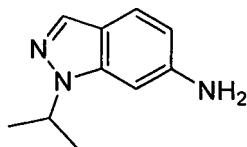
Intermedio 74: 3-Etil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina



A. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1,1 g, 2,63°mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (486 mg, 3,16°mmol), carbonato de sodio (558 mg, 5,26°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (191 mg, 0,26°mmol) en una mezcla de dioxano y agua (v/v, 3:1, 24 ml) se calentó a 100 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporaron a presión reducida y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-2 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol (610 mg, rendimiento del 72,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 3,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

B. 3-Etil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol (610 mg, 1,91°mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (30 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, el producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 4-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (390 mg, rendimiento del 69,9 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,43 (m, 1H), 6,70 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,32 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 0,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 8H), 0,09 (m, 9H); EM (IEN): *m/z* 292,18 [M+1]⁺.

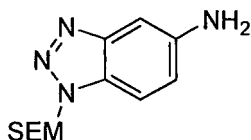
Intermedio 75: 1-Isopropil-1H-indazol-6-amina



A. 1-Isopropil-6-nitro-1H-indazol. A una solución de 6-nitro-1H-indazol (5 g, 31°mmol) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,4 g, 34°mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió 2-yodo-2-metilpropano (27,6 g, 150°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó mediante la adición de agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-isopropil-6-nitro-1H-indazol (2,48 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H).

B. 1-Isopropil-1H-indazol-6-amina. A una mezcla de 1-isopropil-6-nitro-1H-indazol (1 g, 4,88°mmol) y cloruro de amonio (2,6 g, 4,88°mmol) en metanol (30 ml) se le añadió polvo de cinc (3,18 g, 4,88°mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano) para proporcionar 1-isopropil-1H-indazol-6-amina (0,56 g, rendimiento del 65,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,75 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,33 (s a, 2H), 4,68 (m, 1H), 1,50 (s, 6H).

Intermedio 76: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina



A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina. A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (500 mg, 3,73°mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (149 mg, 3,73°mmol, al 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (619 mg, 3,73°mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se continuó agitando durante otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (400 mg, rendimiento del 40,6 %), que se obtuvo en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 265,2 [M+1]⁺.

Intermedios 77 y 78: 6-Bromo-1,3-dimetil-1H-indazol y 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol

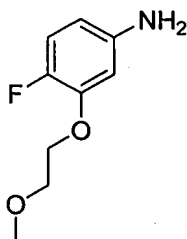


A. 6-Bromo-1,3-dimetil-1H-indazol y 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol Se disolvió 6-bromo-3-metil-1H-indazol (3 g, 14,21°mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,682 g; 17,06°mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió yodometano (1,06 ml, 17,06°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo (2,04 g, rendimiento del 64 %) y 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol en forma de un sólido de color amarillo (1,02g, rendimiento del 32 %)

¹H RMN de 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,88-7,92 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,64, 8,52 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 226 [M+1]⁺.

¹H RMN de 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol (400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm) 7,71-7,77 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 1,68, 8,81 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 226 [M+1]⁺.

Intermedio 79: 4-Fluoro-3-(2-metoxietoxi)anilina

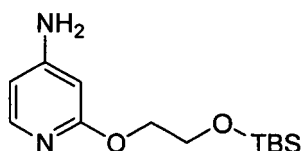


A. 1-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenzeno. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,356 ml, 7,00°mmol) gota a gota a una solución agitada de 2-fluoro-5-nitrofenol (1,00 g, 6,37°mmol), trifetilfosfina (1,837 g, 7,00°mmol) y

2-metoxietanol (0,533 g, 7,00^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfiada con un baño de agua. La mezcla de color rojo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 0-30 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio casi a sequedad. El residuo se diluyó con hexano frío. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano frío y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,865 g, 4,02^ommol, rendimiento del 63 %) en forma de agujas de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,01 (dd, *J* = 2,73, 7,42 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 2,73, 3,90, 8,98 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,98, 10,93 Hz, 1H), 4,31-4,39 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,32 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* 216,3 [M+1]⁺.

B. 4-Fluoro-3-(2-metoxietoxi)anilina. Se disolvió 1-fluoro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (0,862 g, 4,01^ommol) en acetato de etilo (5 ml) y etanol (15 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se adjuntó un colector de distribución de vacío/nitrógeno/hidrógeno de combinación. La atmósfera del matraz se retiró y se reemplazó por nitrógeno dos veces. Se añadió paladio (al 10 % en peso sobre carbono activado) (0,213 g, 0,200^ommol) y la atmósfera del matraz se retiró y se reemplazó por hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de color negro resultante se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,731 g, 3,95^ommol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,81 (dd, *J* = 8,59, 11,71 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 2,73, 7,42 Hz, 1H), 6,01-6,09 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -151,45 (m, 1F); EM (IEN) *m/z* 186,2 [M+1]⁺.

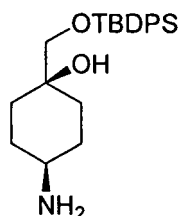
Intermedio 80: 2-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etoxi)piridin-4-amina



A. 2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etanol. Una mezcla de etano-1,2-diol (6,2 g, 0,1 mol), imidazol (10 g, 0,15 mol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (10 g, 0,15 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanol en forma de un aceite (10 g, rendimiento del 56,8 %).

B. 2-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etoxi)piridin-4-amina. A una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanol (4,1 g, 23,3^ommol) en dioxano (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,96 g, 24^ommol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Cuando la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió 2-cloropiridin-4-amina (2,0 g, 15,5^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 7 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 1-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)piridin-4-amina (180 mg, rendimiento del 4,4 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 268,9 [M+1]⁺.

Intermedio 81: *cis*-4-Amino-1-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)ciclohexanol



A. 1-Oxaespiro[2.5]octan-6-ilcarbamato de *cis*-*tert*-butilo. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (12,5 g, 57^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (2,5 g, 62,5^ommol, al 60 % en aceite mineral) a 10 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se enfrió a 10 °C, se añadió 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (9,5 g, 44,6^ommol) y se agitaron a temperatura ambiente durante otras 2 h. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-oxaespiro[2.5]octan-6-ilcarbamato de *cis*-*tert*-butilo (5 g, rendimiento del 50 %) en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,78 (d, *J* =

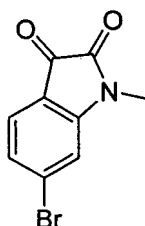
7,6 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,45 (m, 11H), 1,22 (m, 2H).

B. 4-Hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo. A una solución de 1-oxaesp[ro[2.5]octan-6-ilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo (4,54 g, 20^ommol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se le añadió hidróxido de potasio (5,6 g, 100^ommol) en 200 ml de agua. La mezcla se agitó a reflujo durante 10 h, se concentró hasta que quedaron 150 ml de disolvente. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con agua (50 ml) y éter (20 ml) para proporcionar 4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo (2,8 g, rendimiento del 57 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (s a, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,15 (m, 3H), 1,50 (m, 17H).

C. 4-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo. A una mezcla de 4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo (735 mg, 3^ommol), e imidazol (340 mg, 5^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (2,2 g, 8^ommol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 7-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo (420 mg, rendimiento del 29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,62 (m, 4H), 7,49 (m, 6H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,12 (s a, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,44 (m, 11H), 1,00 (s, 9H).

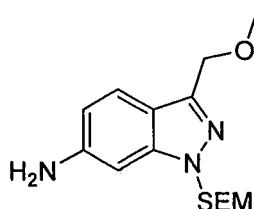
D. *cis*-4-Amino-1-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)ciclohexanol. A una solución agitada de 4-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de *cis*-*terc*-butilo (966 mg, 2^ommol) en diclorometano (15 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Cuando el análisis por CLEM mostró que permanecía el 70 % del material de partida, se añadieron 2 ml adicionales de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante otras 6 h a 0 °C hasta que el material de partida se consumió. La mezcla se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el *cis*-4-amino-1-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)ciclohexanol en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

Intermedio 82: 6-Bromo-1-metilindolin-2,3-diona



A. 6-Bromo-1-metilindolin-2,3-diona. A una solución de 6-bromoindolin-2,3-diona (4,5 g, 20^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (4,14 g, 30^ommol) y se añadió sulfato de dimetilo (3,15 g, 25^ommol) gota a gota con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metilindolin-2,3-diona (3,7 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color rojo.

Intermedio 83: 3-(Metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina



A. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (4,62 g, 11^ommol), carbonato de potasio (4,55 g, 33^ommol), acetato de paladio (250 mg, 1,1^ommol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (610 mg, 1,1^ommol) en una mezcla de metanol (25 ml) y *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C en monóxido de carbono (50 psi (344,74 kPa)) durante 24 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml, 3 veces). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en éter

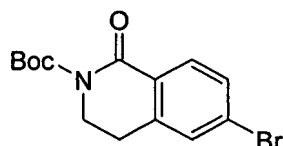
de petróleo) para proporcionar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color naranja (1,8 g, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,63 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

5 **B. (6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-il)metanol.** A una solución de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,1^ommol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (5,81 g, 15,3^ommol) en porciones a 0 °C. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con solución de hidróxido de sodio acuoso (0,15 M, 100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 3 veces). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar (6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-il)metanol (800 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

15 **C. 3-(Metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol.** A una solución de (6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-il)metanol (800 mg, 2,47^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 148 mg, 3,71^ommol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodometano (527 mg, 3,71^ommol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (500 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 0,93 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

25 **D. 3-(Metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina.** Una mezcla desgasificada de 3-(metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (500 mg, 1,48^ommol) y níquel Raney (100 mg) en metanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y la solución se concentró al vacío para proporcionar 3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (380 mg, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 308,1 [M+1]⁺.

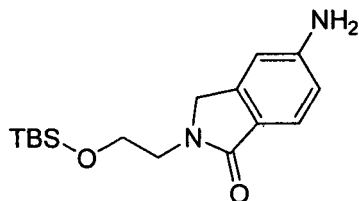
Intermedio 84: 6-Bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



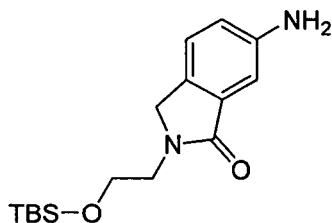
35 **A. 6-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.** A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10 g, 47,6^ommol) en una mezcla de ácido metilsulfónico y diclorometano (v/v = 1:1, 100 ml) se le añadió azida de sodio (6 g, 95,2^ommol) en porciones, entre 22 °C y 29 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml, 3 veces) y salmuera (100 ml, 3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-33,3 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (2,1 g, rendimiento del 19,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,03 (s 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

45 **B. 6-Bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.** A una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (600 mg, 2,67^ommol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (872 mg, 4,0^ommol) en diclorometano (50 ml) se le añadió *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (49 mg, 0,40^ommol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (730 mg, rendimiento del 84,2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,88 (t, 0,7 = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

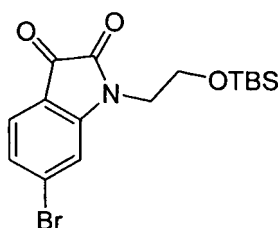
50

Intermedio 85: 5-Amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona

- 5 **A. 2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etanamina.** A una solución de 2-aminoetanol (6,12 g, 0,1 mol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (18,22 g, 0,12 mol) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de trietilamina (46 ml, 0,3 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (68 mg) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.
- 10 **B. 2-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-5-nitroisoindolin-1-ona.** A una mezcla de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (2,0 g, 7,3°mmol) en metanol (30 ml) se le añadió 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanamina (3,5 g, 20°mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-5-nitroisoindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, rendimiento del 44,9 %).
- 15 **C. 5-Amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona.** Una mezcla de 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-5-nitroisoindolin-1-ona (1,1 g, 3,27°mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (0,2 g) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno (usando un globo) a 30 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona (600 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).
- 20

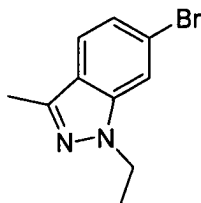
Intermedio 86: 6-Amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona

- 25 **A. 2-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-6-nitroisoindolin-1-ona.** El 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (2,2 g) en bruto y la 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanamina (10,5 g, 60°mmol) en bruto se disolvieron en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados se filtraron y se lavaron con etanol para proporcionar 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-6-nitroisoindolin-1-ona (800 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 337,1 [M+1]⁺.
- 30 **B. 6-Amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona** Una mezcla de 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-6-nitroisoindolin-1-ona (900 mg, 2,67°mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (90 mg) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona (500 mg, rendimiento del 60,9 %). EM (IEN): *m/z* 307,2 [M+1]⁺.
- 35 **Intermedio 87: 6-Bromo-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)indolin-2,3-diona**



5 **A. 6-Bromo-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)indolin-2,3-diona.** A una solución de 6-bromoindolin-2,3-diona (4,5 g, 20°mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,14 g, 30°mmol) y (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (5,95 g, 25°mmol) gota a gota con agitación. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)indolin-2,3-diona (3,2 g, rendimiento del 41,7 %) en forma de un sólido de color rojo.

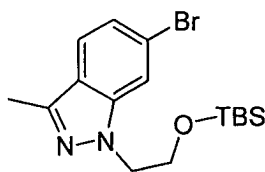
Intermedio 88: 6-Bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol



10 **A. 6-Bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol.** A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2 g, 9,5°mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,23 g, 11,4°mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, se añadió yodoetano (1,48 g, 19,4°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol (1,2 g, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,39 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

15

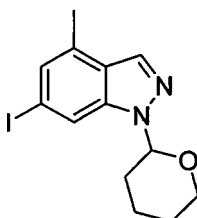
Intermedio 89: 6-Bromo-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-3-metil-1H-indazol



20 **A. 6-Bromo-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-3-metil-1H-indazol.** A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2,1 g, 10°mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (440 mg, 11°mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitarse durante 0,5 h, se añadió (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (2,38 g, 10°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y purificó en cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-3-metil-1H-indazol (1,5 g, rendimiento del 40,7 %). EM (IEN): *m/z* 371,0 [M+1]⁺.

25

Intermedio 90: 6-Yodo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

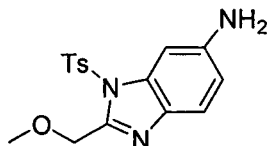


30 **A. 6-Yodo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.** Se disolvió 6-yodo-4-metil-1H-indazol (0,250 g, 0,969 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,133 ml, 1,453°mmol) y se añadió ácido metanosulfónico (9,44 µl, 0,145°mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante la noche. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se diluyó con trietilamina (0,5 ml) y se condensó a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos para proporcionar 6-yodo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol en forma de un sólido de color blanco (0,336 g, rendimiento del 99 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,16 (dd, *J* = 0,10, 0,93 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 0,63,

35

1,71 Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 2,64, 9,71$ Hz, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 2H); EM (IEN) m/z 343 $[M+1]^+$.

Intermedio 91: 2-(Metoximetil)-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-6-amina

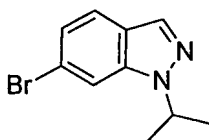


5 **A. 2-(Metoximetil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol.** Se disolvieron 4-nitrobenceno-1,2-diamina (1,5 g, 9,80 $^{\circ}$ mmol) y ácido 2-metoxiacético (0,882 g, 9,80 $^{\circ}$ mmol) en ácido clorhídrico 4 M (20 ml, 80 $^{\circ}$ mmol) y se calentaron a 100 $^{\circ}$ C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 $^{\circ}$ C y se neutralizó con hidróxido de sodio 1 M (80 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro que después se purificó adicionalmente mediante cristalización en acetato de etilo y hexano. El sólido resultante se secó a alto vacío a 50 $^{\circ}$ C para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, rendimiento del 60,6 %). EM (IEN) m/z 207,9 $[M+1]^+$.

10 **B. 2-(Metoximetil)-5-nitro-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol.** Se disolvieron 2-(metoximetil)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (1,23 g, 5,94 $^{\circ}$ mmol) y cloruro de 4-metil-benceno-1-sulfonilo (1,358 g, 7,12 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió *tert*-butóxido de sodio (1,141 g, 11,87 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía agua y acetato de etilo al 50 %. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio casi a sequedad y se purificó en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto deseado en forma de sólido de color blanco (0,9 g, rendimiento del 42 %). EM (IEN) m/z 362,3 $[M+1]^+$.

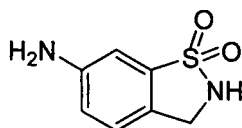
15 **C. 2-(Metoximetil)-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina.** Se disolvió 2-(metoximetil)-5-nitro-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol (0,9 g, 2,491 $^{\circ}$ mmol) en etanol y se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono activado (0,530 g, 0,498 $^{\circ}$ mmol), el nitrógeno se evacuó y la reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio hasta sequedad para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color morado, que después se cristalizó en acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, rendimiento del 85 %). EM (IEN) m/z 332,2 $[M+1]^+$.

Intermedio 92: 6-Bromo-1-isopropil-1H-indazol



20 **A. 6-Bromo-1-isopropil-1H-indazol.** Una solución/suspensión de 6-bromo-1H-indazol (1 g, 5,08 $^{\circ}$ mmol), en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se enfrió a 0 $^{\circ}$ C seguido de la adición de hidruro de sodio (0,244 g, 6,09 $^{\circ}$ mmol). La reacción se dejó en agitación durante 10 min, después se añadió 2-yodopropano (0,609 ml, 6,09 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis por CLEM mostró solo producto. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo dos veces, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró al vacío. El aceite en bruto se cargó en una columna Biotage y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. Los dos regioisómeros se recogieron y se tomaron una serie de EON (efecto Overhauser nuclear) para determinar la regioselectividad. El primer pico en salir fue el regioisómero deseado 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol (638 mg, 2,67 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 52,6 %) que se recogió en forma de un aceite transparente. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,76, 8,39$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 1,46 (d, $J = 6,64$ Hz, 6H). EM (IEN): m/z 241,2 $[M+1]^+$.

Intermedio 93: 6-Amino-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-1,1-dióxido



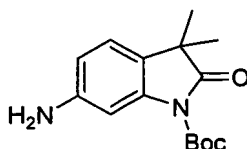
30 **A. 6-Nitro-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido.** Una mezcla de dihidrato de ácido periódico (42 g, 0,184 mol), óxido de cromo (VI) (0,23 g, 2,3 $^{\circ}$ mmol) y 2-metil-5-nitrobencenosulfonamida (5 g, 0,023 mol) en acetonitrilo (100 ml)

se calentó a reflujo hasta que la oxidación se completó (controlada por TLC). Se añadió gota a gota alcohol isopropílico (25 ml). Después de que la adición se completara, la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min adicionales, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron con acetona (60 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con una solución de ácido sulfúrico (2 N, 69 ml) y se recogió 6-nitro-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (2,5 g, rendimiento del 47,2 %) por filtración. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,82 (s, 1H), 8,57 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 228,9 [M+1]⁺.

B. 6-Amino-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido. Se suspendieron dióxido de platino (259 mg, 1,2^ommol) y 6-nitro-1, 2-bencisotiazol-3 (277)-ona-1,1-dióxido (1 g, 4,4^ommol) en una mezcla de etanol (52 ml) y dimetilformamida (4 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 6-amino-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (700 mg, rendimiento del 80,6 %).

C. 6-Amino-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-1,1-dióxido. A una suspensión de 6-amino-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (700 mg, 3,53^ommol) en una mezcla de etanol (39 ml), dimetilformamida (3 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se le añadió polvo de cinc (2,95 g, 31,8^ommol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y bicarbonato de sodio sólido cuidadosamente y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 6-amino-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-1,1-dióxido en forma de un sólido (250 mg, rendimiento del 38,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,53 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H); EM (IEN): *m/z* 184,9 [M+1]⁺.

Intermedio 94: 6-Amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A. 2-Bromo-5-nitroanilina. A una solución de 2-bromoanilina (20 g, 0,117 mol) en solución de ácido sulfúrico concentrado (120 ml) se le añadió nitrato de potasio (11,8 g, 0,117 mol) a 0 °C en porciones durante 1,5 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h y se neutralizó con agua amoniacal (800 ml) a pH > 5. El precipitado de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua (300 ml, 3 veces) y se secó al vacío para proporcionar 2-bromo-5-nitroanilina (25 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,62 (m, 2H), 7,49 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s a, 2H).

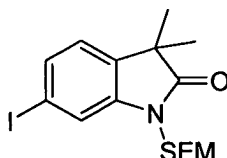
B. N-(2-Bromo-5-nitrofenil)metacrilamida. A una solución agitada de ácido metacrílico (2,0 g, 23^ommol) en N,N-dimetil-acetamida (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,77 g, 23^ommol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. Se añadió 2-bromo-5-nitroanilina (5,0 g, 23^ommol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (150 ml). El precipitado amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml, 3 veces) y se secó al vacío para proporcionar N-(2-bromo-5-nitrofenil)metacrilamida (5,2 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,78 (s 1H), 8,50 (s 1H), 8,07 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 2,06 (s, 3H).

C. 3,3-Dimetil-6-nitroindolin-2-ona. Una solución de N-(2-bromo-5-nitrofenil)metacrilamida (5,0 g, 17,6^ommol), diacetoxipaladio(II) (79 mg, 0,35^ommol), bromuro de tetrabutilamonio (5,7 g, 17,6^ommol) y trietilamina (6,1 ml, 44^ommol) en N,N-dimetilformamida seca (150 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió formiato de sodio (1,2 g, 17,6^ommol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (2,5 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,73 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

D. 3,3-Dimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (250 mg, 1,21^ommol) en una solución de bicarbonato de sodio (204 mg, 2,43^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (529 mg, 2,43^ommol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 1-10 % en éter de petróleo) para proporcionar el 3,3-dimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (290 mg, rendimiento del 78,4 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,40 (s, 6H).

5 **E. 6-Amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución de 3,3-dimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,29 g, 0,95^ommol) en metanol (5 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (0,15 g) y la mezcla se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando el análisis por TLC (acetato de etilo al 50 % éter de petróleo) mostró que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, rendimiento del 88 %). EM (IEN): m/z 277,1 [M+1]⁺.

Intermedio 95: 6-Yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona

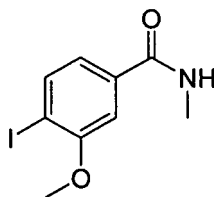


10 **A. 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona.** Una mezcla de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (2,5 g, 12,1^ommol) y paladio al 10 % sobre carbono (humedad del 50 %, p/p, 250 mg) en una mezcla de metanol y acetato de etilo (v:v = 1:1, 20 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (2,0 g, rendimiento del 95 %).

15 **B. 6-Yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona.** A una solución de 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (1,04 g, 5,9^ommol) en ácido clorhídrico (3 M, 30 ml) se le añadió nitrito de sodio (406 mg, 5,9^ommol) a 0 °C. Después de agitarse durante 0,5 h, una solución de yoduro de potasio (978 mg, 5,9^ommol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (780 mg, rendimiento del 46 %); EM (IEN): m/z 287,9 [M+1]⁺.

20 **C. 6-Yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona.** A una solución de 6-yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona (780 mg, 2,7^ommol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (162 mg, 4,1^ommol, al 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0 °C y se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (678 mg, 4,1^ommol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución de cloruro de amonio (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (950 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,57 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,96 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 0 (s, 9H).

Intermedio 96: 4-Yodo-3-metoxi-N-metilbenzamida

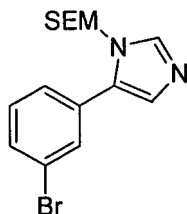


35 **A. Ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico.** Una solución de nitrito de sodio (1,7 g, 24,4^ommol) en agua (3,5 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de ácido 4-amino 3-metoxibenzoico (4,0 g, 23,9^ommol) en una mezcla de agua (61 ml) y ácido clorhídrico concentrado (18 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 1 h a 0 °C, se añadió yoduro de sodio (3,67 g, 24,4^ommol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 5 min y se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (4,0 g, rendimiento del 60,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J_1 = 7,6 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

45 **B. 4-Yodo-3-metoxi-N-metilbenzamida.** Se añadió N,N-dimetilformamida (0,1 ml) a una solución de ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (2,0 g, 7,2^ommol) en dicloruro de sulfuro (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El dicloruro de sulfuro en exceso se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto cloruro de 4-yodo-3-metoxi-benzoilo. A una solución de metilamina (0,72 g, 10,8^ommol) y trietilamina (2,18 g, 21,6^ommol) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución del cloruro de 4-yodo-3-metoxi-benzoilo anterior en diclorometano (15 ml) a 0 °C. Después de que la reacción se completara, se añadió agua, la capa orgánica se

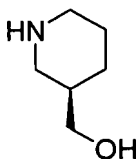
separó, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-17 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-yodo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (0,92 g, rendimiento del 46 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

5 **Intermedio 97: 5-(3-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol**



10 **5-(3-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol.** A una solución agitada de 5-(3-bromofenil)-1H-imidazol (1 g, 4,5°mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 160 mg, 4,7°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,9 ml, 5,36°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando el material de partida se había consumido, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre anhidro sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1,1 mg, rendimiento del 69,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 353,0 [M+1]⁺.

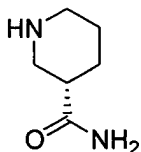
15 **Intermedio 98: (R)-Piperidin-3-ilmetanol**



20 **A. (R)-Piperidin-3-ilmetanol.** Se añadió ácido (R)-piperidin-3-carboxílico (2 g, 15,49°mmol) a tetrahidrofurano (20 ml). A la suspensión se le añadió hidruro de litio y aluminio (23,23 ml, 23,23°mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota y después se calentó a 60 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se inactivó con sulfato de sodio hepta-hidrato (0,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró. El filtrado se pasó a través de una columna de intercambio iónico (Strata-XC) y después se liberó con amoníaco 2 M en metanol. La solución se concentró para proporcionar un aceite transparente, (0,55 g, 4,78°mmol, rendimiento del 30,8 %). EM (IEN) *m/z* 116,2 [M+1]⁺.

25 Se sintetizó (S)-piperidin-3-ilmetanol siguiendo el mismo procedimiento partiendo de ácido (S)-piperidin-3-carboxílico.

Intermedio 99: Hidrocloruro de (S)-piperidin-3-carboxamida



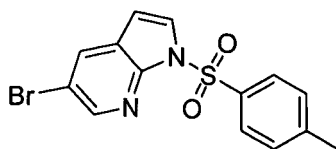
30 **A. Ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico.** Se añadió ácido (S)-piperidin-3-carboxílico (1 g, 7,74°mmol) con etanol (50 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,157 ml, 9,29°mmol) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco, (1,6 g, 6,98°mmol, rendimiento del 90 %). EM (IEN) *m/z* 230,4 [M+1]⁺.

35 **B. Hidrocloruro de (S)-piperidin-3-carboxamida.** Se añadió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (1,6 g, 6,98°mmol) con acetonitrilo (70 ml), trietilamina (2,92 ml, 20,94°mmol) y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,91 g, 7,68°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió cloruro de amonio (0,747 g, 13,96°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al

0-100 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trataron con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se filtró y se aclaró con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (0,32 g, 1,944^ommol, rendimiento del 27,9 %). EM (IEN) m/z 129,0 $[M+1]^+$.

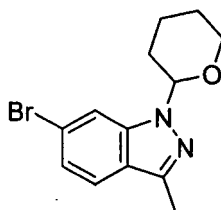
- 5 Se sintetizó hidrocloreto de (R)-piperidin-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento usando ácido (R)-piperidin-3-carboxílico como material de partida.

Intermedio 100: 5-Bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-a]piridina



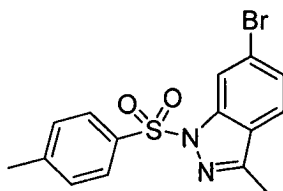
- 10 **A. 5-Bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina.** Una solución agitada de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,682 g, 3,46^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -50 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,693 g, 3,63^ommol) y la mezcla resultante se agitó a -50 °C hasta que todo el cloruro de *p*-toluenosulfonilo se disolvió. Se añadió hidruro de sodio (0,100 g, 4,15^ommol) para proporcionar una mezcla turbia de color naranja. La mezcla resultante se calentó lentamente a 0 °C durante 40 min y después se añadió hidróxido de amonio acuoso para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se agitó en un embudo de decantación. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 2-40 % en hexano) para proporcionar el producto deseado (1,133 g, 3,23^ommol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,47 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 7,92-8,02 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,90 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); EM (IEN) m/z 351,1 $[M]^+$, 353,2 $[M+2]^+$.
- 15
- 20

Intermedio 101: 6-Bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



- 25 **A. 6-Bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.** Se añadieron 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2,5 g, 11,85^ommol), tetrahidrofurano (20,0 ml), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,113 g, 0,592^ommol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1,625 ml, 17,77^ommol) y sulfato de magnesio (1,426 g, 11,85^ommol) a un vial para microondas que se selló y se calentó a 70 °C durante 4 h. La reacción se filtró, se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en un Emrys Biotage SP1 (eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida para proporcionar 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,6103 g, 5,46^ommol, rendimiento del 46,1 %), en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 295,2 $[M]^+$, 297,2 $[M+2]^+$.
- 30

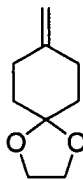
Intermedio 102: 6-Bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol



- 35 **A. 6-Bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol.** Una mezcla agitada de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2,33 g, 11,04^ommol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,126 g, 11,15^ommol) en 1,4-dioxano (25 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución transparente de color ámbar resultante se enfrió con un baño de agua helada. Se añadió hidruro de sodio (0,318 g, 13,25^ommol), el baño frío se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) seguido de agua (40 ml). Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con agua. Después, los sólidos se lavaron con éter dietílico al 50 % en hexano (50 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (3,66 g, 10,02^ommol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de
- 40

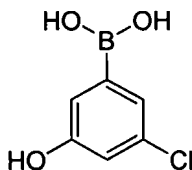
color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,23 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 7,76-7,87 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 1,56, 8,59$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM (IEN) m/z 365,2 [M] $^+$, 367,1 [$M+2$] $^+$.

Intermedio 103: 8-Metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



- 5 **A. 8-Metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano.** A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,15 g, 25,6 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano seco (88 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$ se le añadió gota a gota *n*-butil litio (16,65 ml, 26,6 $^{\circ}$ mmol, solución 1,6 M en hexanos) con agitación vigorosa. La suspensión se volvió de color naranja brillante y transparente. La reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 1 h antes de que se añadiera una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (4,0 g, 25,6 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, un precipitado de color amarillo se formó lentamente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con hexanos. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (eluyendo con acetato de etilo al 5-15 % en hexanos). Se aisló 8-metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (3,1 g, 20,10 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,66 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,11-2,25 (m, 4H), 1,50-1,66 (m, 4H).

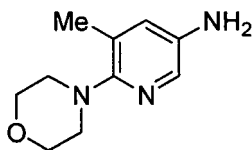
15 **Intermedio 104: Ácido 3-cloro-5-hidroxifenilborónico**



- 20 **A. 1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno.** A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (10 g, 48 $^{\circ}$ mmol) en metanol (250 ml) se le añadió metóxido de sodio (5,18 g, 96 $^{\circ}$ mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (4 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

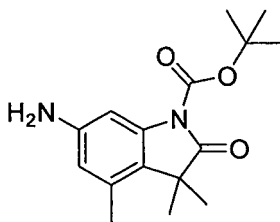
- 25 **B. Ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico.** A una solución agitada de 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (4,0 g, 18 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (0,76 ml, 1,9 $^{\circ}$ mmol, 2,5 M en hexano) a -78 $^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura y se añadió borato de trimetilo (5,68 g, 54 $^{\circ}$ mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) gota a gota, después se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH = 3. La solución orgánica se retiró al vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se lavó con éter para proporcionar ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (1,2 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,26 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

- 30 **C. Ácido 3-cloro-5-hidroxifenilborónico.** A una solución agitada de ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (1,2 g, 66 $^{\circ}$ mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota tribromoborano (4,8 g, 20 $^{\circ}$ mmol) a -78 $^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol a -78 $^{\circ}\text{C}$, se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar ácido 3-cloro-5-hidroxifenilborónico (1,08 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,71 (s a, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (s, 1H).

Intermedio 105: 5-Metil-6-morfolinopiridin-3-amina

A. 4-(3-Metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina. Se calentaron juntos 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (5 g, 29,0°mmol), carbonato de potasio (8,01 g, 57,9°mmol), dimetilsulfóxido (20 ml) y morfolina (5,05 ml, 57,9°mmol) a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua, se filtró y después se secó para proporcionar 4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina (7,1 g, 31,8°mmol, rendimiento del 110 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 224,2 [M+1]⁺.

B. 5-Metil-6-morfolinopiridin-3-amina. Se añadió 4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina (6,47 g, 29°mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (4 ml), paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), metanol (60 ml) y después se agitaron en un hidrogenador Parr en 40 psi (275,79 kPa) de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de celite, se concentró y después se purificó en gel de sílice (metanol al 0-100 % en acetato de etilo) y se secó a un sólido de color castaño para proporcionar 5-metil-6-morfolinopiridin-3-amina, en forma de una sal de hidrocloreto (2,7 g, 11,75°mmol, rendimiento del 40,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2,29 (s, 3H), 3,08-3,16 (m, 4H) 3,69-3,79 (m, 4H) 7,51 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H) 7,78 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 194,1 [M+1]⁺.

Intermedio 106: 6-Amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo

A. 2-Bromo-3-metil-5-nitroanilina. Se disolvió 2-bromo-3-metil-anilina (4,420 g, 23,76°mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (25 ml, 469°mmol) a temperatura ambiente usando ultrasonidos. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió nitrato de potasio (2,62 g, 25,9°mmol) en una porción. La solución se volvió de color marrón con el tiempo. El análisis por CLEM después de 45 minutos mostró producto:material de partida ~10:1. Se añadió otra porción de nitrato de potasio (240 mg, 2,374°mmol). Después de 2 h, la reacción se vertió lentamente en una mezcla de 100 ml de solución de hidróxido de amonio y hielo picado, manteniendo la temperatura por debajo de la temperatura ambiente usando hielo triturado adicional. El sólido de color amarillo rojizo se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 16 h para proporcionar la 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina deseada (5,3792 g, 23,28°mmol, rendimiento del 98 %). RMN-¹H del producto en bruto mostró dos regioisómeros de nitración, siendo el regioisómero deseado el ~85 % de la mezcla. La nitroanilina en bruto se llevó directamente a la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,94 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,73 Hz, 1H), 4,46 (s a, 2H), 2,46 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 233,2 [M+1]⁺.

B. N-(2-Bromo-3-metil-5-nitrofenil)metacrilamida. Se pesó ácido metacrílico (1,961 ml, 23,12°mmol) en un matraz de 200 ml y se disolvió en N,N-dimetilacetamida seca (30 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (1,70 ml, 23,29°mmol) gota a gota durante 1 min. La solución se agitó durante 20 min, y después se añadió 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina (3,8150 g, 16,51°mmol) en forma de un sólido. Después de 30 min, el baño frío se retiró. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró un fuerte pico de producto. Se añadió agua (~100 ml) causando la precipitación de un sólido de color marrón. El sólido se recogió por filtración al vacío en un embudo de fritura media de 60 ml, después se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 2 h para proporcionar el N-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)metacrilamida en bruto (4,5198g, 15,11°mmol, rendimiento del 92 %). EM (IEN): *m/z* 299,4 [M+1]⁺.

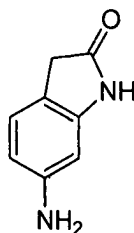
C. 3,3,4-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona. N-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)metacrilamida (2,5451 g, 8,51°mmol), acetato de paladio (II) (106,4 mg, 0,474°mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,80 g, 8,69°mmol) y N,N-dimetilformamida (24 ml) se añadieron a un matraz de 200 ml, que después se tapó con un septo y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió N,N-dimetilformamida (24 ml) mediante una jeringa y se burbujó nitrógeno a través de la solución a través de una aguja durante 5 min. Se añadió trietilamina (3,0 ml, 21,52°mmol) mediante una jeringa y el vial se puso en agitación en un baño de aceite de 80 °C durante 30 min. Después, la tapa se retiró brevemente y se añadió formiato de sodio (0,675 g, 9,93°mmol) a la reacción caliente. Después el vial se tapó, se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 2 min usando una aguja y la reacción se puso en agitación a 80 °C durante 15 h. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a un aceite de color marrón. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice proporcionó la 3,3,4-trimetil-6-nitroindolin-2-ona deseada (0,9092 g, 4,13°mmol, rendimiento del

48,5 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,44 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). EM (IEN): *m/z* 221,4 [M+1]⁺.

5 **D. 3,3,4-Trimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Se colocaron 3,3,4-trimetil-6-nitroindolin-2-ona (0,9092 g, 4,13^ommol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,602 ml, 6,90^ommol), tetrahidrofurano (10 ml) y bicarbonato de sodio (748,8 mg, 8,91^ommol) en un matraz de 100 ml. Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (51,8 mg, 0,424^ommol) y el matraz tapado sin apretar se dejó en agitación fuerte a 60 °C en un baño de aceite. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10 %. Usando un poco de salmuera para romper la emulsión, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en hexanos proporcionó el 3,3,4-trimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo deseado (1,1263 g, 3,52^ommol, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,64 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,55 (s, 6H). EM (IEN): *m/z* 265,2 [M+1]⁺

10 **E. 6-Amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Se disolvieron paladio al 10 % sobre carbono (72,3 mg, 0,068^ommol) y 3,3,4-trimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1263 g, 3,52^ommol) en acetato de etilo (15 ml). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y se dejó en agitación en un globo de hidrógeno durante 3 días, después se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el 6-amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo deseado (1,0589 g, 3,65^ommol, rendimiento del 104 %). EM (IEN): *m/z* 291,1 [M+1]⁺.

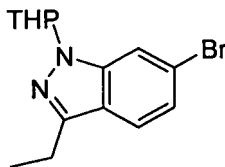
20 **Intermedio 107: 6-Aminoindolin-2-ona**



25 **A. 2-(2,4-Dinitrofenil)acetato de metilo.** A una solución agitada de ácido 2-(2,4-dinitrofenil)acético (11,3 g, 0,5 mol) en metanol (150 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua para proporcionar 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de metilo (9,4 g, rendimiento del 78,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,57 (s, 3H); EM (IEN): *m/z*: 241,0 [M+H]⁺.

30 **B. 6-Aminoindolin-2-ona.** Una mezcla de 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de metilo (4,8 g, 20^ommol) y paladio al 10 % sobre carbono (humedad del 50 %, p/p, 100 mg) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se retiró por filtración, el filtrado se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 60 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-aminoindolin-2-ona (220 mg, rendimiento del 7,4 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,24 (s, 2H).

35 **Intermedio 108: 6-Bromo-3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol**



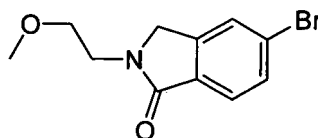
40 **A. 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol.** Se añadió bromuro de etilmagnesio (64,3 ml, 192,9^ommol, solución 3 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (30,0 g, 148^ommol) en tetrahidrofurano (500 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (16 g, 47 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,45 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,63 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,80 (m, 3H).

5 **B. 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona.** Una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (15 g, 64,6^ommol) y óxido de manganeso (IV) (22,5 g, 258^ommol) en diclorometano (250 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se retiró a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (9 g, 60,5 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 230,8 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-3-etil-1H-indazol. Una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (9 g, 39,0^ommol) e hidrazina acuosa (50 ml, 85 %) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-3-etil-1H-indazol (4,4 g, rendimiento del 50,3 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 224,8 $[M+1]^+$.

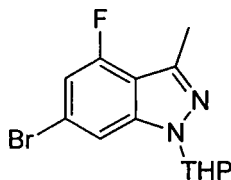
10 **D. 6-Bromo-3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla de 6-bromo-3-etil-1H-indazol (4,4 g, 19,5^ommol), 3,4-dihidro-2H-pirano (3,3 g, 39^ommol) y ácido *p*-toluenosulfónico (374 mg, 1,95^ommol) en tetrahidrofurano (60 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4,4 g, rendimiento del 73,2 %). EM (IEN): m/z 310,8 $[M+3]^+$.

Intermedio 109: 5-Bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona



20 **A. 5-Bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona.** Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (2,4 g, 7,8^ommol) y 2-metoxietanamina (2,9 g, 39^ommol) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H).

25 **Intermedio 110: 6-Bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol**



30 **A. (4-Bromo-2,6-difluorofenil)metanol.** A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21^ommol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (16,1 g, 212^ommol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (300 ml) para interrumpir la reacción y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (4,56 g, rendimiento del 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H).

35 **B. 4-Bromo-2,6-difluorobenzaldehído.** Una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (4,56 g, 20,5^ommol) y dióxido de manganeso (IV) (7,14 g, 82,2^ommol) en diclorometano (200 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3,54 g, 78 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, J = 8,8 Hz, 2H).

40 **C. 1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)etanol.** Se añadió bromuro de metilmagnesio (6,4 ml, 19,3^ommol, solución 3 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3,54 g, 16,1^ommol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanol (2,2 g, 58 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,12 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 1,54 (m, 3H).

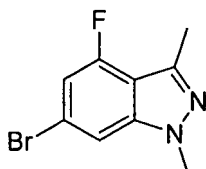
45 **D. 1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)etanon.** Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanol (2,2 g, 9,3^ommol) y dióxido de manganeso (IV) (3,2 g, 37,3^ommol) en diclorometano (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche.

Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanona (1,7 g, 78 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,14 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).

5 **E. 6-Bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol.** Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanona (1,1 g, 4,7°mmol) e hidrazina acuosa (235 mg, 4,7°mmol, 85 %) en tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (510 mg, rendimiento del 47,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 9,85 (s a, 1H), 7,31 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 9,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).

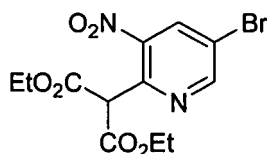
15 **F. 6-Bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.** Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (510 mg, 2,24°mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (376 mg, 4,47°mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (42,5 mg, 0,224°mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (590 mg, rendimiento del 84,5 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 4H).

Intermedio 111: 6-Bromo-4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol



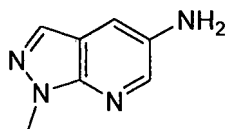
20 **A. 6-Bromo-4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol.** A una solución de 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (500 mg, 2,19°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (100 mg, 2,49°mmol, al 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, se añadió yodometano (1,25 g, 8,8°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol (426 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 9,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

30 Intermedio 112: 2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo



35 **A. 2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo.** A una solución de malonato de dietilo (6,35 g, 40°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (2,0 g, 50 mol, al 60 % en aceite mineral) a 0-2 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez que la adición se había completado, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (5 g, 21°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se mantuvo aproximadamente a 40 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), se extrajo con éter dietílico (150 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (5 g, rendimiento del 65,6 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 1,30 (m, 6H).

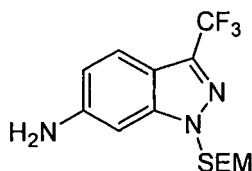
Intermedio 113: 1-Metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina



A. 5-Bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A una solución de 1-metil-1H-pirazol-5-amina (5 g, 51,5°mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadieron 2-bromomalonaldehído (7,5 g, 50°mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La solución se concentró y se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,0 g, rendimiento del 27 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

B. 1-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (880 mg, 4°mmol), difenilmetanimina (1,08 g, 6°mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (734 mg, 0,8°mmol), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,24 g, 2°mmol) y *tert*-butóxido de sodio (576 mg, 6°mmol) en tolueno (18 ml) se calentó a 115 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(difenilmetileno)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (1,2 g, en bruto). La *N*-(difenilmetileno)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (420 mg, rendimiento del 68,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

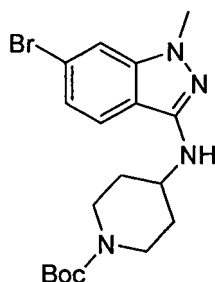
Intermedio 114: 3-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina



A. 6-Nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. Una solución agitada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (15 g, 35,8°mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (3,4 g, 17,9°mmol) y yoduro de cobre (I) (1,36 g, 7,2°mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se calentó a 120 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió más 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (1,72 g, 8,95°mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (2,0 g, rendimiento del 15,5 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,93 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), -0,05 (s, 9H).

B. 3-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 6-nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1,0 g, 2,77°mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (humedad del 50 %, *p/p*, 100 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (900 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 3,56 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

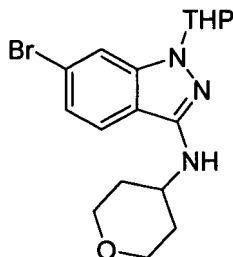
Intermedio 115: 4-(6-Bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A. 4-(6-Bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Al 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (400 mg, 1,77°mmol) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y metanol (40 ml) se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (525 mg, 2,65°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (223 mg, 3,54°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó en

columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 309,0 $[M+1]^+$.

Intermedio 116: 6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina



5

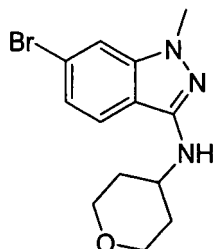
A. 6-Bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. A una solución de 6-bromo-1H-indazol-3-amina (915 mg, 4,34 mmol) en una mezcla de ácido acético (4 ml) y metanol (80 ml) se le añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (650 mg, 6,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (547 mg, 8,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina (860 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 295,9 $[M+1]^+$.

10

B. 6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. A una mezcla de 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina (860 mg, 2,91 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (50 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (489 mg, 5,82 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina.

15

Intermedio 117: 6-Bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina

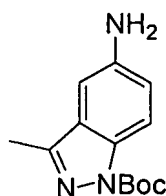


20

A. 6-Bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. A una mezcla de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (420 mg, 1,86 mmol) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y metanol (40 ml) se le añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (279 mg, 2,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (234 mg, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina (570 mg, rendimiento del 84 %, pureza del 85 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 309,9 $[M+1]^+$.

25

Intermedio 118: 5-Amino-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



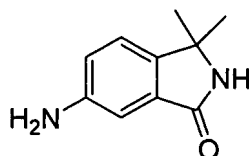
30

A. 3-Metil-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-metil-5-nitro-1H-indazol (0,95 g, 5,36 mmol) en etanol (12 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,755 g, 8,04 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado

(100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 278,4 $[M+1]^+$.

5 **B. 5-Amino-3-metil-1H-Indazol-1-carboxilato de terc-butilo.** A una solución de 3-metil-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,486 g, 5,36 $^{\circ}$ mmol) en etanol (25 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,057 g, 0,536 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1 g, rendimiento del 75 %). EM (IEN) m/z 248,9 $[M+1]^+$.

10 **Intermedio 119: 6-Amino-3,3-dimetilisoindolin-1-ona**

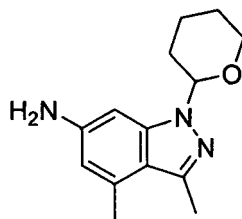


15 **A. 3,3-Dimetilisoindolin-1-ona.** Se disolvió ácido 2-cianobenzoico (3 g, 20,39 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y después se enfriaron a -78 $^{\circ}$ C. Se añadió metil-litio (127 ml, 204 $^{\circ}$ mmol) gota a gota y la reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con salmuera y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, bicarbonato de sodio saturado y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,58-8,69 (m, 1H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 1,56, 7,42 Hz, 1H), 1,44 (s, 6H). EM (IEN) m/z 162,2 $[M+1]^+$.

20 **B. 3,3-Dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona.** Se disolvió 3,3-dimetilisoindolin-1-ona (0,600 g, 3,72 $^{\circ}$ mmol) en ácido sulfúrico (6,7 ml) y después se enfriaron a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió nitrato de potasio (0,587 g, 5,81 $^{\circ}$ mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante la noche mientras se aumentaba gradualmente la temperatura a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar 3,3-dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona (0,700 g, 3,39 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 91 %). RMN 1 H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 8,67 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,15, 8,40 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,08-7,25 (m, 1H), 1,63 (s, 6H).

25 **C. 3,3-Dimetil-6-aminoisoindolin-1-ona.** Se recogió 3,3-dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona (1,5 g, 7,27 $^{\circ}$ mmol) en metanol (60 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. Después, la reacción se agitó en 1 atmósfera de gas hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-amino-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (1,218 g, 6,91 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 95 %). EM (IEN) m/z 177,1 $[M+1]^+$.

30 **Intermedio 120: 3,4-Dimetil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina**



35 **A. 2,3-Dimetil-5-nitroanilina.** A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió ácido sulfúrico concentrado (40 ml, 750 $^{\circ}$ mmol) a 0 $^{\circ}$ C. A esto se le añadió 2,3-dimetilanilina (5 g, 41,3 $^{\circ}$ mmol) en pequeñas porciones y, después de que la adición terminara, el matraz se enfrió a -10 $^{\circ}$ C. Una mezcla de ácido nítrico fumante (2,2 ml, 49,2 $^{\circ}$ mmol) y ácido sulfúrico concentrado (6,6 ml) se añadió durante 45 min y la mezcla se agitó durante una hora adicional a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla se vertió sobre agua helada, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,3-dimetil-5-nitroanilina (3,63 g, 21,84 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 52,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 167,4 $[M+1]^+$.

40 **B. 4-Metil-6-nitro-1H-Indazol.** Una solución de nitrito de sodio (0,415 g, 6,02 $^{\circ}$ mmol) en agua (1,4 ml) se añadió a una solución de 2,3-dimetil-5-nitroanilina (1 g, 6,02 $^{\circ}$ mmol) en ácido acético (137 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los disolventes se retiraron al vacío proporcionando un sólido que se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de sílice. El acetato de etilo se retiró finalmente para proporcionar 4-metil-6-nitro-1H-indazol (0,900 g, 5,08 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color

45

amarillo. EM (IEN) m/z 178,2 $[M+1]^+$.

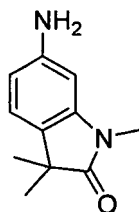
C. 3-Yodo-4-metil-6-nitro-1H-indazol. Una solución de 4-metil-6-nitro-1H-indazol (0,900 g, 5,08 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de dioxano (25 ml) e hidróxido de sodio (2 N en agua, 3,81 ml, 7,62 $^{\circ}$ mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió yodo (1,547 g, 6,10 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La capa acuosa se neutralizó con cloruro de hidrógeno (6 N en agua) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de que las capas orgánicas combinadas se lavaran con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 3-yodo-4-metil-6-nitro-1H-indazol (1,38 g, 4,55 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 90 %). EM (IEN) m/z 304,2 $[M+1]^+$.

D. 3-Yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Se disolvieron 3-yodo-4-metil-6-nitro-1H-indazol (1,38 g, 4,55 $^{\circ}$ mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,457 ml, 5,01 $^{\circ}$ mmol) y ácido metanosulfónico (0,035 ml, 0,546 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitaron a 75 $^{\circ}$ C. Después de 6 h, la solución se diluyó con trietilamina (0,5 ml) y se condensó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-15 % en hexanos) para proporcionar 3-yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,4 g, 3,62 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 79 %). EM (IEN) m/z 388,2 $[M+1]^+$.

E. 3,4-Dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Una mezcla de 3-yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,4 g, 3,62 $^{\circ}$ mmol), ácido metilborónico (0,649 g, 10,85 $^{\circ}$ mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,418 g, 0,362 $^{\circ}$ mmol) y carbonato de cesio (3,53 g, 10,85 $^{\circ}$ mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó y se calentó a 90 $^{\circ}$ C durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar 3,4-dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0,897 g, 3,26 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 90 %). EM (IEN) m/z 276,5 $[M+1]^+$.

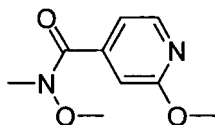
F. 3,4-Dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina. Se disolvió 3,4-dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0,897 g, 3,26 $^{\circ}$ mmol) en acetato de etilo (60 ml) y metanol (10 ml) y se lavaron abundantemente con nitrógeno, se trataron con paladio al 10 % sobre carbón activado (0,173 g, 1,629 $^{\circ}$ mmol) y se agitaron en un globo lleno de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para proporcionar un sólido de color naranja oscuro que se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetronitrilo al 10-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min) para proporcionar 3,4-dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (0,528 g, 2,150 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 66 %). EM (IEN) m/z 246,5 $[M+1]^+$.

Intermedio 121: 6-Amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

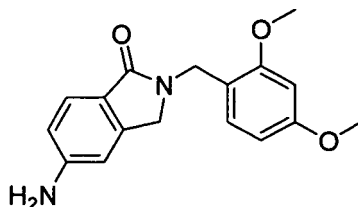


A. 1,3,3-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona. A una suspensión de color marrón de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (1,82 g, 8,83 $^{\circ}$ mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió carbonato de potasio (1,830 g, 13,24 $^{\circ}$ mmol), seguido de sulfato de dimetilo (1,054 ml, 11,03 $^{\circ}$ mmol) gota a gota (puro). Después de agitarse durante 24 h, la reacción estaba incompleta cuando se controló mediante TLC. Se añadió sulfato de dimetilo adicional (0,5 ml, 5,5 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite de color marrón que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (eluyendo con diclorometano al 100 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,46 g, 54 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7,98 (dd, 1H), 7,83 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,32 (s, 6H); F_R = 0,50, (acetato de etilo al 33 % en hexanos).

B. 6-Amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona. Se suspendió 1,3,3-trimetil-6-nitroindolin-2-ona (1,42 g, 6,45 $^{\circ}$ mmol) en acetato de etilo (30 ml) y metanol (5 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,343 g, 3,22 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno a 30 $^{\circ}$ C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona en forma de un sólido de color gris pálido (0,997 g, rendimiento del 81 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 6,83-6,99 (m, 1H), 6,12-6,27 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,17 (s, 6H); EM (IEN) m/z 191,0 $[M+1]^+$.

Intermedio 122: N,2-Dimetoxi-N-metilisonicotinamida

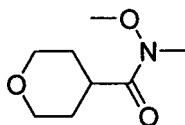
5 **A. N,2-Dimetoxi-N-metilisonicotinamida.** Se añadió cloruro de oxalilo (6,27 ml, 71,8°mmol) gota a gota lentamente a una suspensión agitada de ácido 2-metoxiisonicotínico (10,00 g, 65,3°mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,101 ml, 1,306°mmol) en diclorometano (300 ml). La mezcla de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas, pero no se generó ningún calor. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (9,56 g, 98°mmol) seguido de trietilamina (45,5 ml, 327°mmol) lentamente. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El análisis por CLEM después de 10 min mostró la conversión completa en el producto deseado. Se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-60 % en hexano) para proporcionar *N,2*-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida (11,0 g, 56°mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 197,3 [M+1]⁺.

15 **Intermedio 123: 5-Amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona**

20 **A. 2-(Bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo.** Se disolvió 2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (5 g, 25,6°mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) y después se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron *N*-bromosuccinimida (5,47 g, 30,7°mmol) y peróxido de benzoílo (0,124 g, 0,512°mmol) a la solución y después se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 % en hexanos) para proporcionar un sólido de color naranja (3,5 g, 12,77°mmol, rendimiento del 49,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,35 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,97-4,09 (m, 3H).

25 **B. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5-nitroisoindolin-1-ona.** Una mezcla de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (2,5 g, 9,12°mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,525 g, 9,12°mmol), trietilamina (3,81 ml, 27,4°mmol) en metanol (25 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-50 % en hexano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 7,68°mmol, rendimiento del 84 %). EM (IEN) m/z 329,9 [M+1]⁺.

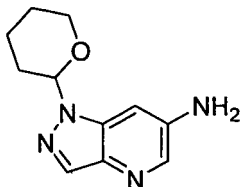
30 **C. 5-Amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona.** Se disolvió 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-nitroisoindolin-1-ona (1 g, 3,05°mmol) en etanol y se purgaron con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (0,530 g, 0,498°mmol) y la mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color morado. El material en bruto se cristalizó en acetato de etilo y hexano para proporcionar 5-amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (0,9 g, 3,02°mmol, 99 %). EM (IEN) m/z 299,2 [M+1]⁺.

Intermedio 124: N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

40 **A. N-Metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida.** Se preparó *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para *N,2*-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida a partir de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (10 g, 77°mmol), cloruro de oxalilo (7,40 ml, 85°mmol), hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (9,4 g, 115°mmol) y trietilamina (53,5 ml, 384°mmol). Después de la purificación a través de cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 30-70 % en hexano), se obtuvo *N*-metoxi-*N*-

metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida en forma de un aceite de color amarillo (11,3 g, 65,2°mmol, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 4,02 (ddd, *J* = 11,52, 4,10, 1,95 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (td, *J* = 11,81, 2,15 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,81-2,98 (m, 1H), 1,75-1,97 (m, 2H), 1,66 (dd, 2H); EM (IEN) *m/z* 174,2 [M+1]⁺.

5 **Intermedio 125: 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina**

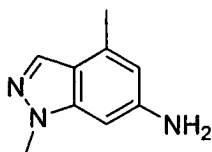


10 **A. 6-Nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.** Una solución de nitrato de sodio (2,163 g, 31,3°mmol) en agua (20 ml) se añadió a una solución agitada de 2-metil-5-nitropiridin-3-amina (4 g, 26,1°mmol) en ácido acético (70 ml). La solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y la mezcla de reacción se llevó a pH = 7 mediante adición de hidróxido de sodio acuoso (6 M). Se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó en un embudo de decantación y se separaron las capas. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con éter dietílico. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con éter dietílico y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido de color naranja oscuro (2,3 g, 14,01°mmol, rendimiento del 53,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,29 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 165,2 [M+1]⁺.

15 **B. 6-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.** Una solución de 6-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2 g, 12,19°mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1,538 g, 18,28°mmol) y ácido metanosulfónico (0,119 ml, 1,828°mmol) en tetrahydrofurano (100 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso a pH 7 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 5,24°mmol, rendimiento del 43,0 %). (IEN) *m/z* 249,3 [M+1]⁺.

20 **C. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina.** Se disolvió 6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1 g, 4,03°mmol) en etanol al 50 % en acetato de etilo y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (0,6 g, 0,564°mmol) y la reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color morado, que se purificó mediante cristalización en acetato de etilo en hexano para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina (0,8 g, 3,67°mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) *m/z* 219,4 [M+1]⁺.

25 **Intermedio 126: 1,4-Dimetil-1H-indazol-6-amina**

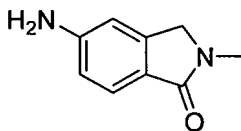


30 **A. 1,4-Dimetil-6-nitro-1H-indazol.** Se disolvió 4-metil-6-nitro-1H-indazol (0,75 g, 4,23°mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después se añadió hidruro de sodio (0,203 g, 5,08°mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,318 ml, 5,08°mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) gota a gota a la solución y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, el análisis por CLEM mostró dos picos en el trazo de UV, ambos con las mismas masas de producto en forma de isómeros geométricos. La solución se condensó a presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón. El sólido se diluyó con agua (25 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua adicional seguido de hexanos para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,480 g, 2,51°mmol, rendimiento del 59 %) como se verificó a través de RMN ¹H y RMN NOE. RMN-NOE (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,18 (Pico de irradiación). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* 192,4 [M+1]⁺.

45 **B. 1,4-Dimetil-1H-indazol-6-amina.** Se diluyó 1,4-dimetil-6-nitro-1H-indazol (0,49 g, 2,56°mmol) con etanol (20 ml) seguido de paladio sobre carbono (0,049 g, 0,460°mmol). La solución se evacuó y se purgó con gas hidrógeno dos veces. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la

mayor parte como materiales de partida, viéndose un poco de intermedio de hidroxilamina. La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de 4 h, el análisis por CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida. La solución se filtró a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojizo (0,409 g, 2,54°mmol, rendimiento del 99 %). EM (IEN) m/z 162,5 $[M+1]^+$.

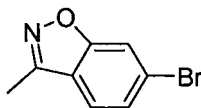
5 Intermedio 127: 5-Amino-2-metilisoindolin-1-ona



10 **A. 2-Metil-5-nitroisoindolin-1-ona.** A una solución/suspensión de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (7 g, 25,5°mmol) en metanol (50 ml) se le añadieron hidrocloreto de metanamina (1,724 g, 25,5°mmol) y trietilamina (17,80 ml, 128°mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formaron cristales de producto. Después, el producto se dejó cristalizar durante el fin de semana a 0 °C. Los sólidos formados se filtraron y se disolvieron en diclorometano. Esta solución en bruto se cargó en una columna y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo 2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (3 g, 15,61°mmol, rendimiento del 61,1 %) en forma de un sólido de color amarillo naranja impuro. Este sólido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN): m/z 193,0 $[M+1]^+$.

15 **B. 5-Amino-2-metilisoindolin-1-ona.** A una solución/suspensión de 2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (3 g, 15,61°mmol) en metanol (50 ml) y etanol (50,0 ml), se le añadió paladio sobre carbono. Se colocó un globo lleno de gas de hidrógeno y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo 5-amino-2-metilisoindolin-1-ona (2 g, 12,33°mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,27 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 6,47-6,66 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,96 (s, 3H); EM (IEN): m/z 163,0 $[M+1]^+$.

Intermedio 128: 6-Bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol



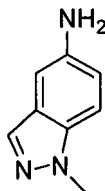
25 **A. Oxima de (E)-1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etanona.** A una solución de 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (2,8 g, 13,02°mmol) y agua (10 ml) se le añadieron acetato de sodio (1,602 g, 19,53°mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (1,176 g, 16,93°mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se condensó a presión reducida y se diluyó con agua y se sometió a ultrasonidos. El sólido resultante se filtró y se secó en condiciones de horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 8,26°mmol, rendimiento del 63,4 %). EM (IEN) m/z 230,3 $[M]^+$, 232,4 $[M+2]^+$.

30 **B. O-acetil oxima de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona.** Se diluyó oxima de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (0,75 g, 3,26°mmol) con anhídrido acético (7,69 ml, 82°mmol). La solución se dejó en agitación a 110 °C en un matraz tapado a rosca. Después de 5 minutos, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se condensó a presión reducida y se repartió entre tampón de fosfato a pH 7 y acetato de etilo (2 veces). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el acetato de la oxima en forma de un sólido de color blanco (0,880 g). El análisis por CLEM de este material mostró lo que parecía ser 2 picos diferentes, los dos con masa del producto, sin embargo, los dos mostraron diferentes desdoblamientos de Br de mayor masa. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (hexanos al 100 % (100 ml), después acetato de etilo al 0-45 % en hexanos (700 ml), después acetato de etilo al 45-100 % (100 ml)) para proporcionar dos productos resueltos limpiamente. El análisis por RMN- 1H confirmó la O-acetil oxima de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona como primer eluyente (0,252 g, 0,926°mmol, rendimiento del 28 %) y el bis-acetato como segundo eluyente (0,487 g, 1,550°mmol, rendimiento del 48 %). Primer eluyente: RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,59, 1,95$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); Segundo eluyente: RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ (ppm) 7,41-7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

45 **C. 6-Bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol.** Se diluyó O-acetil oxima de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (1,6 g, 6,95°mmol) se diluyó con piridina (10 ml) en un matraz tapado a rosca y se calentó a 125 °C durante 16 h. El análisis por TLC (acetato de etilo al 40 % en hexanos) confirmó el consumo del material de partida y la formación de producto. La solución se condensó a presión reducida y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (hexanos al 100 % (100 ml), después acetato de etilo al 0-50 % en hexanos (750 ml)) para proporcionar 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol (1,19 g, 5,6°mmol, rendimiento del 68 %). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ

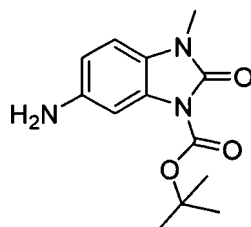
(ppm) 7,75 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 2,58 (s, 3H). EM (IEN) m/z 212,2 $[M]^+$, 214,2 $[M+2]^+$.

Intermedio 129: 1-Metil-1H-indazol-5-amina



- 5 **A. 1-Metil-1H-indazol-5-amina.** A una solución de 1-metil-5-nitro-1H-indazol (1 g, 5,64 $^{\circ}$ mmol) en etanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,060 g, 0,564 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo y diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color morado (0,65 g, rendimiento del 78 %) EM (IEN) m/z 148,2 $[M+1]^+$.

10 **Intermedio 130: 3-Metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobencimidazolcarboxilato de terc-butilo**



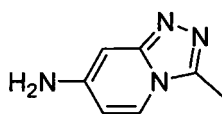
- 15 **A. (2-Amino-4-nitrofenil)metilamina.** Se añadió 2-fluoro-5-nitroanilina (2 g, 12,81 $^{\circ}$ mmol) a un tubo sellado con metilamina (5 ml, al 40 % en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 95 $^{\circ}$ C durante la noche. La reacción se evaporó y el residuo se purificó con gel de sílice (acetato de etilo al 0-85 % en hexanos) para proporcionar (2-amino-4-nitrofenil)metilamina en forma de un sólido rojo anaranjado. EM (IEN) m/z 168,2 $[M+1]^+$.

- 20 **B. 1-Metil-5-nitro-3-hidrobencimidazol-2-ona.** Una solución de (2-amino-4-nitrofenil)metilamina (1,62 g, 9,69 $^{\circ}$ mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (1,571 g, 9,69 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se agitó a 65 $^{\circ}$ C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 $^{\circ}$ C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para proporcionar 1-metil-5-nitro-3-hidrobencimidazol-2-ona (1,81 g, 9,37 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido limpio de color beige. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,36-11,49 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,34$, 8,59 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,98$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H); EM (IEN) m/z 194,5 $[M+1]^+$.

- 25 **C. 3-Metil-6-nitro-2-oxo-3-hidrobencimidazolcarboxilato de terc-butilo.** Una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (1 g, 5,18 $^{\circ}$ mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,404 ml, 10,35 $^{\circ}$ mmol) y bicarbonato de sodio (0,870 g, 10,35 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (37 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y tetrahidrofurano y se secó para proporcionar el 3-metil-6-nitro-2-oxo-3-hidrobencimidazolcarboxilato de *terc*-butilo de color blanco (1,39 g, 4,74 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 92 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,52 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,34$, 8,59 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

- 30 **D. 3-Metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobencimidazolcarboxilato de terc-butilo.** Se recogió 3-metil-6-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,38 g, 4,71 $^{\circ}$ mmol) en metanol (30 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó en gas hidrógeno durante 18 horas, se filtró a través de celite y después se evaporó para proporcionar 3-metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobencimidazolcarboxilato de *terc*-butilo (1,12 g, 4,25 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 90 %). EM (IEN) m/z 264,2 $[M+1]^+$.

Intermedio 131: 3-Metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina



- 35 **A. 1-(4-Nitropiridin-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo.** Un tubo se cargó con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,695 g, 0,759 $^{\circ}$ mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,277 g, 2,278 $^{\circ}$ mmol), carbonato de cesio (6,19 g, 18,99 $^{\circ}$ mmol) y hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (3,53 g, 15,19 $^{\circ}$ mmol). El tubo

se purgó con argón y después se añadieron tolueno (20 ml) y 2-cloro-4-nitropiridina (3,01 g, 18,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar 1-(4-nitropiridin-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (4,5 g, 12,70°mmol, rendimiento del 66,9 %). EM (IEN) m/z 355,2 $[M+1]^+$.

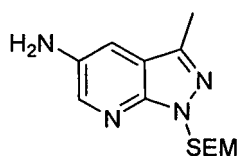
B. Dihidrocloruro de 2-hidrazinilo-4-nitropiridina. A una mezcla agitada de 1-(4-nitropiridin-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (6,7 g, 18,91°mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de hidrógeno (142 ml, 567°mmol, 4 N en dioxano). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La suspensión resultante se concentró por medio de un evaporador rotatorio, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico para proporcionar dihidrocloruro de 2-hidrazinilo-4-nitropiridina (3,09 g, 13,61°mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 155,2 $[M+1]^+$.

C. *N'*-(4-Nitropiridin-2-il)acetohidrazida. A una mezcla agitada de dihidrocloruro de 2-hidrazinilo-4-nitropiridina (1,6 g, 7,05°mmol) en piridina (54 ml) a temperatura ambiente se le añadió anhídrido acético (0,799 ml, 8,46°mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 16 h. La suspensión resultante se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar *N'*-(4-nitropiridin-2-il)acetohidrazida (0,646 g, 3,29°mmol, rendimiento del 46,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 197,3 $[M+1]^+$.

D. 3-Metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina. A una solución de *N'*-(4-nitropiridin-2-il)acetohidrazida (0,641 g, 3,27°mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoyl)trietilamonio, sal interna (2,336 g, 9,80°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 65 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cargó en una columna Biotage y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 3-metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,467 g, 2,62°mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco amarillento. EM (IEN) m/z 179,2 $[M+1]^+$.

E. 3-Metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina. Se suspendió 3-metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,467 g, 2,62°mmol) en metanol (10 ml) seguido de la adición de platino, al 1 % sobre carbono activado, dopado con vanadio (polvo humedecido al 50 %) Evonik F4 (0,100 g). La solución se evacuó y se purgó con gas hidrógeno recién preparado tres veces y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina (0,388 g, 2,62°mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color marrón. EM (IEN) m/z 149,3 $[M+1]^+$.

Intermedio 132: 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina



A. 5-Bromo-2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida. A una mezcla de ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (6 g, 25,5°mmol) en cloruro de tionilo (30 ml) se le añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar cloruro de 5-bromo-2-cloronicotinoilo en bruto. Se añadieron una solución de sal de hidrocloreto de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (3,45 g, 35,6°mmol) y trietilamina (7,48 g, 74,1°mmol) en diclorometano (80 ml) y una solución del cloruro de 5-bromo-2-cloronicotinoilo anterior en diclorometano (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida en forma de un sólido (6,2 g, rendimiento del 71,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

B. 1-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona. Se añadió bromuro de metilmagnesio (6,0 ml, 18°mmol, solución 3 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (5 g, 18°mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (3,1 g, rendimiento del 73,8 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 2,69 (s, 3H).

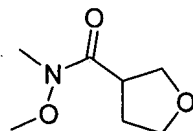
C. 5-Bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. Una mezcla de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-etanona (3,1 g, 13,3°mmol), hidrazina acuosa (782 mg, 13,3°mmol, al 85 %) y carbonato de potasio (1,83 g, 13,3°mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (2,0 g, rendimiento del 71,4 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 12,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

5 **D. 5-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.** A una solución de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (2,0 g, 9,47°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (455 mg, 11,4°mmol, al 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Posteriormente se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,88 g, 11,4°mmol) gota a gota, la mezcla se continuó agitando durante 1 hora a 0 °C y se vertió en hielo-agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces).
10 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,6 g, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 341,9 [M+1]⁺.

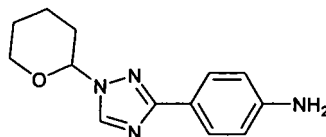
15 **E. 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina.** Una mezcla desgasificada de 5-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,7 g, 5°mmol), difenilmetanimina (1,36 g, 7,5°mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (920 mg, 1°mmol), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (1,55 g, 2,5°mmol) y *tert*-butóxido de sodio (720 mg, 7,5°mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a 115 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-20 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(difenilmetileno)-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina (2,5 g, en bruto), que se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico (2 N, 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con solución saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina (1,1 g, rendimiento del 79,1 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,10 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,58 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H).

Intermedio 133: *N*-Metoxi-*N*-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida



30 **A. *N*-Metoxi-*N*-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida.** Una mezcla de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (5 g, 43°mmol), hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,58 g, 48°mmol), hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (9,55 g, 50°mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,75 g, 50°mmol) y 4-metilmorfolina (10,1 g, 100°mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se vertió en agua (200 ml). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (3 g, rendimiento del 44,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 134: 4-(1-(Tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)anilina

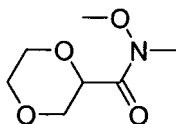


40 **A. 3-Bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol.** A una solución/suspensión de 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,674 ml, 7,43°mmol) y 3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol (1 g, 6,76°mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (0,053 ml, 0,811°mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas a 75 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 3-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (1,493 g, 6,43°mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): *m/z* 232,0 [M+1]⁺.

B. 3-(4-Nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. A una suspensión/solución de ácido 4-nitrofenilborónico (1 g, 5,99^ommol) en dimetoxietano (20 ml) y agua (10 ml), se le añadió 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (1,390 g, 5,99^ommol) seguido de carbonato de potasio. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción durante 3 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,346 g, 0,300^ommol) y el matraz de reacción sellado se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 3-(4-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (400 mg, 1,458^ommol, rendimiento del 24,34 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,91 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,22-8,30 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 2,73, 9,76 Hz, 1H), 3,98 (dtd, 1H), 3,58-3,80 (m, 1H), 1,86-2,35 (m, 3H), 1,48-1,83 (m, 3H). EM (IEN): m/z 275,2 [M+1]⁺.

C. 4-(1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina. A una solución desgasificada de 3-(4-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (400 mg, 1,458^ommol) en metanol (100 ml) se le añadió paladio sobre carbono (155 mg, 1,458^ommol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (0,356 g, 1,458^ommol, rendimiento del 100 %) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): m/z 245,0 [M+1]⁺.

Intermedio 135: N-metoxi-N-metil-1,4-dioxano-2-carboxamida

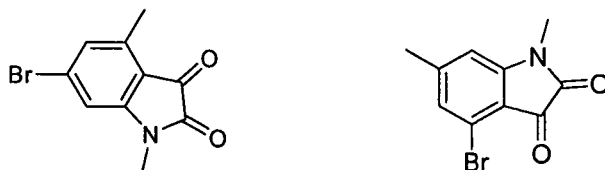


A. 1,4-Dioxano-2-carbonitrilo. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (23 ml, 93^ommol) gota a gota a una solución agitada de 2,3-dihidro-1,4-dioxina (8 g, 93^ommol) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min la solución incolora se transfirió a un embudo de goteo y se añadió gota a gota a una suspensión agitada de cianoplata (12,44 g, 93^ommol) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de que la adición se completara, la mezcla resultante se calentó a 115 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con hexano y se concentró en un evaporador rotatorio tres veces para proporcionar el producto deseado (6,2 g, 54,8^ommol, rendimiento del 59,0 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 4,55 (t, J = 3,32 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 12,59, 9,27, 2,73 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 3,12 Hz, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H).

B. Ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico. Una solución de hidróxido de sodio (5,0 g, 125^ommol) en agua destilada (45 ml) se añadió a 1,4-dioxano-2-carbonitrilo (6,5 g, 57^ommol). La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas, se acidificó con ácido sulfúrico 6 N (15 ml) y se extrajo con éter (30 ml, 3 veces). La solución acuosa se evaporó a baja presión y se extrajo con éter. La solución de éter, secada sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó, dejando un aceite transparente que cristalizó cuando se enfrió. La recristalización en tetracloruro de carbono proporcionó ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (4,1 g, 31,0^ommol, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,88 (s a, 1H), 4,32 (dd, J = 8,59, 3,12 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,52, 3,32 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 11,71, 2,93 Hz, 1H), 3,64-3,83 (m, 4H).

C. N-metoxi-N-metil-1,4-dioxano-2-carboxamida. Se añadió cloruro de oxalilo (1,093 ml, 12,49^ommol) gota a gota a una solución agitada de ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (1,5 g, 11,35^ommol) y N,N-dimetilformamida (0,018 ml, 0,227^ommol) en diclorometano (50 ml). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y después se añadió hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,7 g, 17,03^ommol). La mezcla en suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 min. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-70 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 8,56^ommol, 75 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 176,4 [M+1]⁺.

Intermedios 136 y 137: 6-Bromo-1,4-dimetilindolin-2,3-diona y 4-bromo-1,6-dimetilindolin-2,3-diona

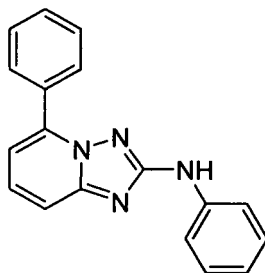


A. 3-Bromo-N,N,5-trimetilanilina. A una solución de sal de hidrocloreto de 3-bromo-5-metilanilina (0,419 g, 2,25°mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,162 g, 6,75°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió yodometano (0,7 ml, 11,25°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-40 % en hexano) para proporcionar 3-bromo-N,N,5-trimetilanilina (0,31 g, rendimiento del 66,4 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,62 (d, *J* = 1,95 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,22 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 213,9 [M+2]⁺.

B. 6-Bromo-1,4-dimetilindolin-2,3-diona y 4-bromo-1,6-dimetilindolin-2,3-diona. Una solución de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (1,912 g, 17,05°mmol) en cloroformo (5 ml) se enfrió a 0 °C en gas nitrógeno y se añadió cloruro de oxalilo (1,492 ml, 17,05°mmol) gota a gota, para formar un sólido de color amarillo pálido. A este sólido se le añadió lentamente 3-bromo-N,N,5-trimetilanilina (0,73 g, 3,41°mmol) en cloroformo (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción cambió de una suspensión de color amarillo a una suspensión de color marrón. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de hidróxido de sodio al 10 % a pH 8-9. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces), se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla de regioisómeros en forma de un sólido de color marrón rojizo. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano). El compuesto menos polar se identificó como 6-bromo-1,4-dimetilindolin-2,3-diona (0,34 g, 39,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 256,1 [M+2]⁺. La regioquímica se confirmó mediante NOE (RMN-NOE (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2,44 (el pico irradiado suprimió un pico principal a 7,21 ppm). La mancha del compuesto más polar se identificó como 4-bromo-1,6-dimetilindolin-2,3-diona y se purificó adicionalmente mediante trituración con metanol (0,146 g, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 256,1 [M+2]⁺. La regioquímica se confirmó mediante NOE (RMN-NOE (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2,38 (el pico irradiado suprimió dos picos principales a 7,02 y 7,16 ppm).

Ejemplos

Ejemplo 1: N,5-Difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-(3-Etoxicarbonil-2-tioureido)-6-bromopiridina. A una solución de 2-amino-6-bromopiridina (8 g, 46,5°mmol) en dioxano (160 ml) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (6,09 g, 46,5°mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se controló mediante TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1). Cuando el material de partida se había consumido, el dioxano se retiró a presión reducida para proporcionar 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-6-bromopiridina (14,81 g) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,16 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*₁ = 8,1, *J*₂ = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 303,9 [M+1]⁺.

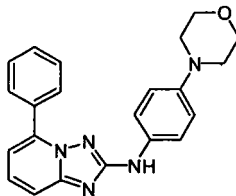
B. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (16,16 g, 232,5°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23,89 ml, 139,5°mmol) en una mezcla de metanol y etanol (v/v, 1:1, 95 ml) se le añadió 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-6-bromopiridina (14,81 g, 46,5°mmol) en una porción a temperatura

ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. El análisis por TLC (acetato de etilo:metanol = 20:1) indicó que el material de partida se había consumido. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de metanol y éter dietílico (4:1, 18,5 ml). Después de secarse a alto vacío, se obtuvo 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (7,29 g, rendimiento global del 74 % para dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H); EM (IEN): *m/z* 213,0 [M+1]⁺.

C. 5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,5 g, 11,8°mmol), ácido fenil borónico (2,88 g, 23,6°mmol), trifenilfosfina (618 mg, 2,36°mmol) y fosfato de potasio (5,00 g, 23,6°mmol) en 1,2-dimetoxietano (35 ml) se desgasificó y se añadió acetato de paladio (0,5 g, 1,77°mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 15-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,7 g, rendimiento del 68,5 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,92 (m, 2H), 7,59-7,34 (m, 5H), 7,40 (d, *J* = 7,2, 1H); EM (IEN): *m/z* 211,0 [M+1]⁺.

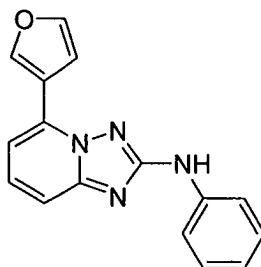
D. N,5-Difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,94°mmol), bromuro de fenilo (163 mg, 1,03°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (54 mg, 0,094°mmol) y carbonato de cesio (430 mg, 1,32°mmol) en dioxano (8 ml) se desgasificó y se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (43 mg, 0,047°mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (130 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,62 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68-7,51 (m, 6H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 286,9 [M+1]⁺. Pueden usarse yoduros o cloruros en lugar de bromuros para esta reacción de acoplamiento.

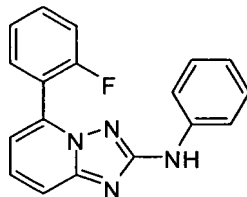
Ejemplo 2: N-(4-Morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



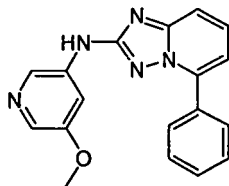
A. N-(4-Morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Después de que la mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,47°mmol), 4-(4-bromo-fenil)-morfolina (137 mg, 0,57°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (27 mg, 0,047°mmol) y *terc*-butóxido de potasio (105 mg, 0,94°mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificara, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (21,6 mg, 0,024°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de base libre, que se convirtió en la sal de hidrocioruro correspondiente con solución de hidrocioruro metanólico (28 mg, rendimiento del 15,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,91 (s a, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,75-7,52 (m, 9H), 7,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,45 (s, 4H); EM (IEN): *m/z* 372,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 3: 5-(Furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

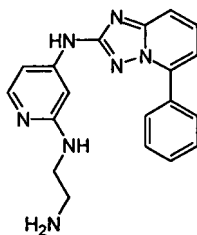


Ejemplo 4: 5-(2-Fluorofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina

5 **A. 5-(2-Fluorofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Se preparó 5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina a partir de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina y ácido 2-fluorofenilborónico, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina. Una mezcla
10 desgasificada de 5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (73 mg, 0,3°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (37 mg, 0,064°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (29 mg, 0,032°mmol), bromobenceno (47 mg, 0,3°mmol) y *tert*-butóxido de potasio (72 mg, 0,64°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 40-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(2-fluorofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloruro correspondiente con solución de hidrocloruro metanólico (23 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ (ppm) 8,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,07 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 305,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 5: *N*-(5-Metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina

20 **A. *N*-(5-Metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (303 mg, 1,44°mmol), 3-bromo-5-metoxi-piridina (245 mg, 1,31°mmol), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (162 mg, 0,26°mmol) y *tert*-butóxido de sodio (252 mg, 2,88°mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó y se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (119 mg, 0,13°mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación durante la noche. El tolueno se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en bruto, que se recristalizó en metanol para proporcionar un *N*-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (170 mg, rendimiento del 41,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 9,94 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 3,76 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 318,1 [M+1]⁺.

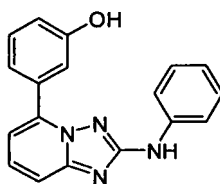
Ejemplo 6: *N*'-(2-Aminoetil)-*N*⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina

35 **A. *N*-(2-Cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Una mezcla desgasificada de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (420 mg, 2,0°mmol), 2-cloro-4-yodo-piridina (478 mg, 2,0°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (180 mg, 0,2°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (230 mg, 0,4°mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío-. El producto en bruto se lavó con agua (10 ml) y metanol (20 ml) y se secó al vacío

para proporcionar *N*-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (502 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional. EM (IEN): *m/z* 321,9 [M+H]⁺.

5 **B. *N*²-(2-Aminoetil)-*N*⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina.** Una mezcla de *N*-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (160 mg, 0,5°mmol), etano-1,2-diamina (5 ml) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05°mmol) en un tubo sellado se irradió en un microondas (150 W) a 150 °C en atmósfera de nitrógeno durante 45 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (24-54 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar *N*²-(2-aminoetil)-*N*⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreuro con solución de hidrocloreuro metanólico (35 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ (ppm) 7,92 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,21 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H), 6,9 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); EM (IEN): *m/z* 346,1 [M+1].

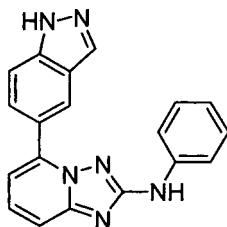
Ejemplo 7: 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol



15 **A. 5-Bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** A una solución de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (2 g, 9,39°mmol) en 100 ml de dioxano se le añadió yodobenceno (3,83 g, 18,78°mmol), *tert*-butóxido de sodio (1,804 g, 18,78°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,086 g, 1,878°mmol) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0,903 g, 0,986°mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, como se indicó mediante análisis por CLEM, la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (1,3 g, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 9,84 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 290,13 [M+1]⁺.

20 **B. 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol.** Una solución desgasificada de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (60 mg, 0,286°mmol), ácido 3-hidroxi-fenilborónico (43 mg, 0,312°mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (15 mg, 0,020°mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo) proporcionando 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol (45 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 9,81 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 303,0 [M+1]⁺.

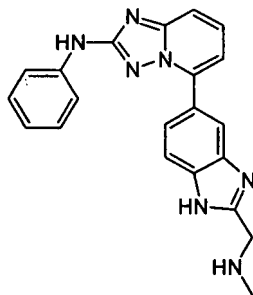
Ejemplo 8: 5-(1*H*-Indazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina



40 **A. 5-(1*H*-Indazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Una mezcla de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (180 mg, 0,625°mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (258 mg, 0,72°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (72 mg, 0,06°mmol) y una solución acuosa de fosfato de potasio (2 M, 0,625 ml, 1,3°mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) en un tubo se calentó a 85 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y el precipitado se recogió por filtración. El sólido de color amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió solución de hidrocloreuro metanólico gota a gota (2 M, 2 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se

lavó con acetato de etilo para proporcionar 5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (82 mg, rendimiento del 41 %) en forma de una sal de hidrocloreto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,65 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 327,1 [M+1]⁺. Como alternativa, esta reacción puede realizarse en N,N-dimetilformamida como disolvente y a una temperatura de 100 °C.

Ejemplo 9: 5-(2-((Metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

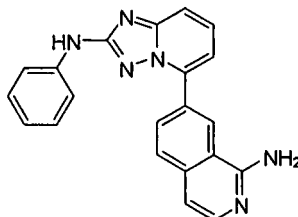


A. 5-(4-Amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,5 g, 1,89^ommol), 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,54 g, 1,89^ommol), carbonato de sodio (0,4 g, 3,78^ommol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,043^ommol) en 1,2-dimetoxietano y agua (v/v, 3:1, 12 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se evaporó. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) a 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,39 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,63 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,08-8,06 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 347,0 [M+1]⁺.

B. 4-(2-Fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina. Una mezcla de 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,59 g, 1,72^ommol), polvo de cinc (1,12 g, 17,2^ommol) y cloruro de amonio (0,92 g, 17,2^ommol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1, 30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina (0,36 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,54 (s a, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,99 (s a, 2H), 4,63 (s a, 2H); EM (IEN): *m/z* 317,0 [M+1]⁺.

C. 5-(2-(Clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina (0,34 g, 1,1^ommol) e hidrocloreto de 2-cloroacetimidato de etilo (0,17 g, 1,1 mol) en etanol anhidro (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,34 g, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,03 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 7,88-7,51 (m, 6H), 7,39-7,21 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H); EM (IEN): *m/z* 375,0 [M+1]⁺.

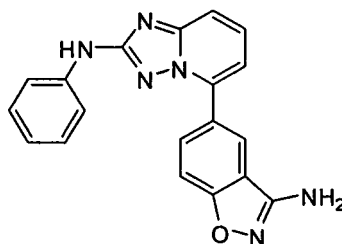
D. 5-(2-((Metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,18 g, 0,4^ommol) y solución acuosa de metilamina (0,24 g, 2,0^ommol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-54 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico (0,65 g, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,53 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,97 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 370,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 10: 7-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina

5 **A. 5-(1-Cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una mezcla desgasificada de ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico (288 mg, 1,38°mmol), 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (400 mg, 1,38°mmol), fosfato de potasio (296 mg, 2,76°mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (160 mg, 0,138°mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se lavó con acetato de etilo para proporcionar 5-(1-cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, rendimiento del 38,7 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,68 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H); EM (IEN) m/z: 372,1 [M+1]⁺.

15 **B. N-(4-Metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina.** Una mezcla de 5-(1-cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,54°mmol) y (4-metoxifenil)-metanamina (20 ml) se calentó a 180 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (34-54 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, durante 15 min) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico (120 mg, rendimiento del 47 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,67 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,35 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H); EM (IEN): m/z 473,1 [M+1]⁺.

25 **C. 7-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina.** Una solución de N-(4-metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina (120 mg, 0,25°mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (30-50 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 12 min) para proporcionar 7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico (28 mg, rendimiento del 31,5 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,18 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,01 (m, 1H); EM (IEN): m/z 353,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 11: 5-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina

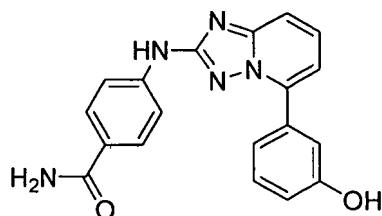
35 **A. 2-Fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo.** A una mezcla desgasificada de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (700 mg, 2,8°mmol), 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (400 mg, 1,4°mmol) y acetato de potasio (317 mg, 9,51°mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (104 mg, 0,14°mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para proporcionar 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (300 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,70 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,37 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,86 (m, 1H); EM (IEN): m/z 330,0 [M+1]⁺.

40 **B. 5-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-propan-2-(ilidenaminooxi)benzonitrilo.** Se añadió oxima de propan-2-ona (131 mg, 1,8°mmol) a una solución de *terc*-butóxido de potasio (202 mg, 1,8°mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se agitó durante hora a temperatura ambiente. Se añadió 2-fluoro-5-(2-

(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzocarbonitrilo (300 mg, 0,9°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (30-60 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético más al 0,1 %, durante 25 min) para proporcionar 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(propan-2-ilidenaminoxio)-benzocarbonitrilo en forma de una sal de ácido trifluoroacético (150 mg, rendimiento del 43,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,52 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *n* = 7 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,12 (dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,80 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 383,0 [M+1]⁺.

10 **C. 5-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina.** Una solución de 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(propan-2-ilidenaminoxio)benzocarbonitrilo (150 mg, 0,39°mmol) en ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico 5 N (4:1, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (27-57 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreuro (67 mg, rendimiento del 47,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 343,0 [M+1]⁺.

20 **Ejemplo 12: 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**



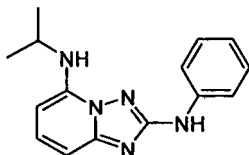
25 **A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocarbonitrilo.** A una solución de color naranja de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,00 g, 9,39°mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió 4-yodobenzocarbonitrilo (4,30 g, 18,78°mmol), carbonato de cesio (6,12 g, 18,78°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,086 g, 1,878°mmol) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0,903 g, 0,986 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, como se indicó mediante análisis por CLEM, la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo amarronado (0,565 g, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,55 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 315,14 [M+1]⁺.

35 **B. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida.** Una solución de color amarillo pálido de ácido 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocarbonitrilo (0,909 g, 2,89°mmol) en ácido fosfórico al 85 % (15 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en una cantidad mínima de agua y se hizo neutra con hidróxido de sodio (pH 6-7). La mezcla se extrajo con isopropanol al 20 % en cloroformo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0-8 % de amoníaco metanólico saturado en cloroformo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,677 g, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,78-7,75 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,53 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H); EM (IEN) *m/z* 332,16 y 334,16 [M]⁺ y [M+2]⁺.

45 **C. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida.** A una solución incolora de ácido 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida (0,150 g, 0,452°mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió ácido 3-hidroxifenilborónico (0,069 g, 0,497°mmol), carbonato de sodio (0,020 g, 0,189°mmol) disuelto en una cantidad mínima de agua y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,026 g, 0,032°mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de amoníaco metanólico saturado al 0-15 % en cloroformo para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se lavó con metanol y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color marrón de (pureza del 92,1 %, 0,036 g, rendimiento del 23 %). RMN ¹H

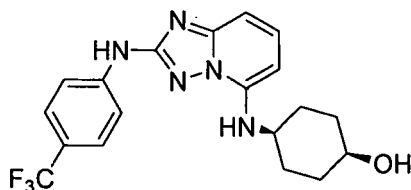
(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,01 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,12 (s, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 346,35 [M+1]⁺.

Ejemplo 13: N⁵-Isopropil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina



5 **A. N⁵-Isopropil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina.** Una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (60 mg, 0,286^ommol) e isopropilamina (5 ml) en un recipiente sellado se calentó a 120 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo) para proporcionar N⁵-isopropil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina (20 mg, 35,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ
10 (ppm) 7,63 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,86 (m,
1H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); EM (IEN): *m/z* 268,2 [M+1]⁺.

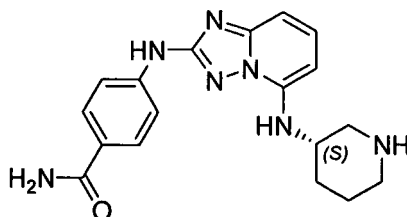
Ejemplo 14: cis-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol



15 **A. 5-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** A una solución de color naranja de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,00 g, 4,69^ommol) en dioxano (40 ml) se le añadieron 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (2,55 g, 1,3 ml, 9,39^ommol), *tert*-butóxido de sodio (0,902 g, 9,39^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,543 g, 0,939^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,451 g, 0,492^ommol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de un sólido de color marrón amarillento (0,306 g, rendimiento del 18 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,39 (s, 1H), 7,87-7,93 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 358,13 [M+1]⁺.

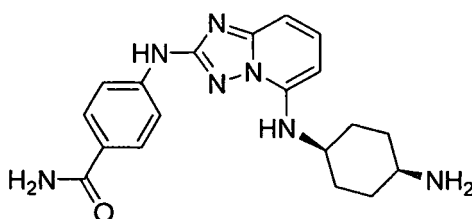
20
25
30
35 **B. cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol.** A una solución de color naranja de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,300 g, 0,840^ommol) en dioxano (15 ml) se le añadieron hidrocloreuro de cis-4-aminociclohexanol (0,255 g, 1,680^ommol), *tert*-butóxido de sodio (0,242 g, 2,52^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,097 g, 0,168^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,081 g, 0,088^ommol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo parduzco (pureza del 100 %, 0,078 g, rendimiento del 24 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,03 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,27 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 1,00, 8,57 Hz, 1H), 6,19-6,26 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 3,17 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 6H); EM (IEN) *m/z* 392,39 [M+1]⁺.

40

Ejemplo 15: (S)-4-(5-(Piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

A. 3-(2-(4-Cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[5-a]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo. A una solución de color naranja de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocnitrilo (0,250 g, 0,796^ommol) en dioxano (10 ml) se le añadió 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,319 g, 1,592^ommol), carbonato de cesio (0,519 g, 1,592^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,092 g, 0,159^ommol) y tris(dibencilidena)paladio (0,077 g, 0,084^ommol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,122 g, rendimiento del 35 %). EM (IEN) *m/z* 434,51 [M+1]⁺.

B. (S)-4-(5-(Piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una solución de color amarillo pálido de 3-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,118 g, 0,272^ommol) en ácido fosfórico al 85 % (7 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una columna Stratta de 5 g para retirar el ácido fosfórico para proporcionar una espuma de color amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con amoníaco metanólico saturado al 0-20 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (pureza del 92,1 %, 100 % de ee, 0,053 g, rendimiento del 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,88 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 8,27 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,78 (dd, *J* = 0,63, 8,49 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 14,40 Hz, 1H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 352,41 [M+1]⁺.

Ejemplo 16: *cis*-4-(5-(4-Aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

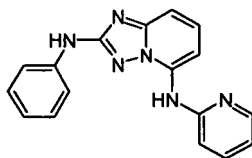
A. *cis*-4-(2-(4-Cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. A una solución de color naranja de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocnitrilo (0,200 g, 0,637^ommol) en dioxano (10 ml) se le añadieron *cis*-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,273 g, 1,273^ommol), carbonato de cesio (0,415 g, 1,273^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,074 g, 0,127^ommol) y tris(dibencilidena)paladio (0,061 g, 0,0669^ommol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, como se indicó mediante análisis por CLEM, la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,082 g, rendimiento del 29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = *Z* Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,25 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,02 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,56-3,34 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,66-1,61 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 448,53 [M+1]⁺.

B. *cis*-4-(2-(4-carbamoilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. A una solución de color amarillo pálido de *cis*-4-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,078 g, 0,174^ommol) en etanol (10 ml) (calentado con un lanzallamas para obtener el material de partida en solución) se le añadió carbonato de sodio 3 N (4 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % p/p (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM, la mezcla de reacción se

vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con amoníaco metanólico saturado al 0-10 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (0,066 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,86 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,76 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,12 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 5,96 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 466,55 [M+1]⁺.

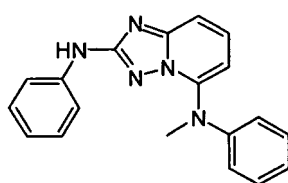
C. *Cis* 4-(5-(4-Aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. A una solución transparente de color naranja de *cis*-4-(4-carbamoilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,057 g, 0,122^ommol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con amoníaco metanólico saturado al 0-25 % en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se hizo pasar a través de una columna Stratta para obtener la base libre para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (pureza del 98,7 %, 0,026 g, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,86 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,77 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,12 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,07 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3,71-3,63 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 366,43 [M+1]⁺.

Ejemplo 17: *N*²-Fenil-*N*⁵-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina



A. *N*²-Fenil-*N*⁵-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,868^ommol) y piridin-2-amina (1,5 g, 15,96^ommol) se irradió en el horno de microondas (150 W) a 220 °C durante 1 h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 30-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar *N*²-fenil-*N*⁵-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina (65 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,03 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 303,0 [M+1]⁺. Otros ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento similar, cambiando la temperatura y el tiempo de la reacción.

Ejemplo 18: *N*⁵-Metil-*N*²,*N*⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina

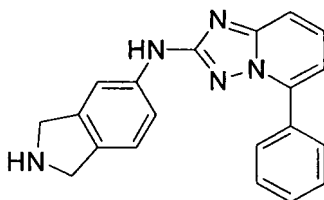


A. *N*⁵-Metil-*N*²,*N*⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina. Una mezcla de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (150 mg, 0,521^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (60 mg, 0,104^ommol), carbonato de cesio (338 mg, 1,04^ommol), *terc*-butóxido de sodio (120 mg, 1,04^ommol), metil-fenilamina (111 mg, 1,04^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (48 mg, 0,052^ommol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 28-58 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar *N*⁵-metil-*N*²,*N*⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreuro (30 mg, 18,3 %) con una solución de hidrocloreuro metanólico. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,99 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 7,03 (m, 3H), 3,62 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 316,0 [M+1]⁺.

La síntesis de algunos de los ejemplos enumerados en la presente memoria puede requerir la retirada de uno o más grupos protectores tales como grupos Boc, SEM o THP. Esa desprotección se realizó usando procedimientos

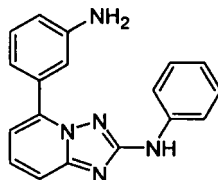
convencionales tales como el que se ejemplifica a continuación.

Ejemplo 19: *N*-(Isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



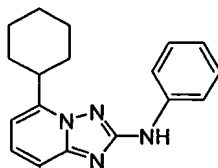
5 **A. *N*-(Isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se preparó 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo a partir de 5-bromoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo y 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,28°mmol) en solución de hidrocioruro metanólico (2 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar *N*-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (110 mg, rendimiento del 100 %) en forma de una sal de hidrocioruro. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,24 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,77 (m, 5H), 7,64 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 4H); EM (IEN): *m/z* 328,1 [M 1]⁺.

Ejemplo 20: 5-(3-Aminofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



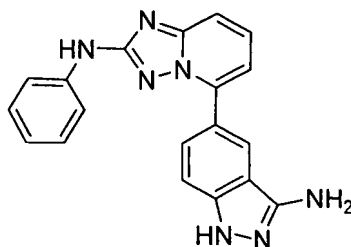
15 **A. 5-(3-Aminofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se preparó 5-(3-nitrofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a partir de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, ácido 3-nitrofenilborónico y bromuro de fenilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-(3-nitrofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (170 mg, 0,51°mmol), polvo de cinc (338 mg, 5,1°mmol) y cloruro de amonio (270 mg, 5,1°mmol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (*v/v*, 1:1, 8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se lavó con éter etílico para proporcionar 5-(3-aminofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (79 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,62-7,59 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 302,1 [M+1]⁺.

25 **Ejemplo 21: 5-Ciclohexil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

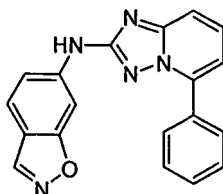


30 **A. 5-Ciclohexil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se preparó 5-ciclohexenil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a partir de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, ácido ciclohexenilborónico y bromuro de fenilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-ciclohexenil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (350 mg, 1,21°mmol) e hidróxido de paladio (10 % *p/p*, 100 mg) se hidrogenó a 1 atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-ciclohexil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (40 mg, rendimiento del 11 %). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 3H), 1,65-1,28 (m, 5H); EM (IEN): *m/z* 293,2 [M+1]⁺.

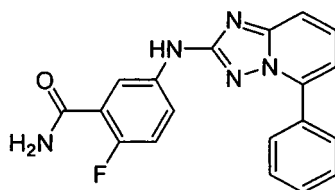
También pueden usarse otros catalizadores (tales como paladio sobre carbono) para este tipo de transformación.

Ejemplo 22: 5-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

A. 5-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se preparó 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo a partir de 5-bromo-2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico y yodobenceno siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una suspensión de 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (0,274 g, 0,832 mmol) en agua (1,5 ml) y monohidrato de hidrazina (0,522 ml, 4,99 mmol) se calentó a 105 °C. Como la reacción no se completó después de 3 h, se añadió monohidrato de hidrazina puro (1,5 ml) y el calentamiento a 105 °C se mantuvo durante 3 horas. Se añadió agua (20 ml) y el sólido de color negro resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol. El sólido se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron, se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. El producto precipitó en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación del acetonitrilo, se recogió por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro y se secó en horno de vacío durante la noche. Se recogió 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,092 g, 0,270 mmol, rendimiento del 32,4 %) en forma de un sólido de color blanco (pureza del 97,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,70 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,74 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,78 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,22 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H); EM (IEN) *m/z* 342 [M+1]⁺.

Ejemplo 23: N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina

A. N-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina. Se preparó 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzaldehído a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 640 mg, 16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió en porciones a una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina (556 mg, 8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C. Una hora más tarde, se añadió una solución de 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzaldehído (260 mg, 0,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20 50 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar *N*-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la base libre (80 mg, rendimiento del 30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,15 (s a, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,59 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 328,1 [M+1]⁺.

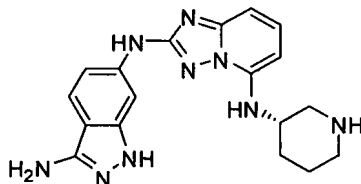
Ejemplo 24: 2-Fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

A. 2-Fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Se preparó 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 5-bromo-2-

fluorobenzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina. Una mezcla de 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (100 mg, 0,3^ommol), solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %, 1 ml) y carbonato de potasio (123 mg, 0,9^ommol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó al vacío para proporcionar 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzamida (60 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,80 (s a, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,60 (m, 6H), 7,19 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 348,1 [M+1]⁺.

Para algunos ejemplos, se usó hidróxido de sodio en lugar de carbonato de potasio.

Ejemplo 25: (S)-*N*²-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-*N*⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina

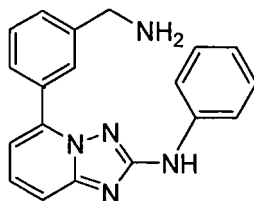


A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (800 mg, 3,78^ommol), 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo (1,3 g, 5,29 mmol), *tert*-butóxido de sodio (720 mg, 7,56^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (432 mg, 0,756^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (352 mg, 0,378^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color marrón (600 mg, rendimiento del 48,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,83 (s, 1H), 7,94 (dd, *J*₁ = 12,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); EM (IEN): *m/z* 331,9 [M+1]⁺.

B. 3-(2-(4-Ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo. Una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo (300 mg, 0,9^ommol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (272 mg, 1,4^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (105 mg, 0,18^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (83 mg, 0,09^ommol) y carbonato de cesio (590 mg, 1,8^ommol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido (200 mg, rendimiento del 49,4 %).

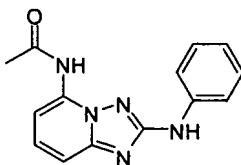
C. (S)-2-Fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. Una solución de 3-(2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0,44^ommol) en una solución de hidroclicuro metanólico (15 ml, 2 M) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo, se secó al vacío para proporcionar (S)-2-fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (150 mg, 96,2 %) en forma de una sal de hidroclicuro.

D. (S)-*N*²-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-*N*⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina. Una solución de (S)-2-fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (150 mg, 0,43^ommol) e hidrato de hidrazina (0,50 ml) en *n*-butanol (10 ml) se agitó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (7-37 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, durante 15 minutos) para proporcionar (S)-*N*²-(3-amino-1H-indazol-6-il)-*N*⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidroclicuro con solución de hidroclicuro metanólico (99,14 % de ee, 70 mg, rendimiento del 44,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 M, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,46 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,27 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 3H); EM (IEN) : *m/z* 364,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 26: 5-(3-(Aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

5 **A. 5-(3-(Aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una mezcla de (3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo) (70 mg, 0,225^ommol) y Ni Raney (100 mg) en una mezcla de metanol (10 ml) y solución acuosa de amoníaco (0,5 ml) se hidrogenó a 1 atm de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que el material de partida se consumiera (controlado mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 35-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto correspondiente con una solución de hidrocloreto metanólico (35 mg, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,18 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,27 (s, 2H); EM (IEN): *m/z* 316,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 27: N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida

15 **A. N-(6-Aminopiridin-2-il)acetamida.** A una mezcla de piridin-2,6-diamina (1,5 g, 13,7^ommol) y trietilamina (1,4 g, 13,8^ommol) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,39 g, 13,7^ommol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar N-(6-aminopiridin-2-il)acetamida (0,95 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,84 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (s a, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,70 (s a, 2H).

20

B. N-(6-(3-(Etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)acetamida. Una solución de N-(6-amino-piridin-2-il)acetamida (0,9 g, 5,96^ommol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,94 g, 5,96^ommol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró para proporcionar N-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)acetamida (1,4 g, rendimiento del 83,3 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,10 (s a, 1H), 11,52 (s a, 1H), 10,51 (s a, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 12 Hz, 3H).

25

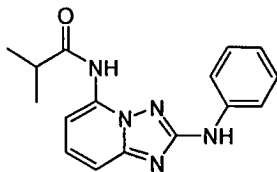
C. N-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida. A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (1,22 g, 17,7^ommol) y N,N-etildiisopropilamina (1,37 g, 10,6^ommol) en una mezcla de etanol y metanol (1:1, 20 ml) se le añadió N-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)acetamida (1,00 g, 3,54^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 5 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado resultante se lavó con éter dietílico al 20 % en metanol (10 ml) y éter dietílico (10 ml). Después de secarse a alto vacío, se obtuvieron cristales blanquecinos de N-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida (0,50 g, 62 %). RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,2 (s a, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,05 (dd, *J*₁ = 7,2, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 2,19 (s, 3H).

30

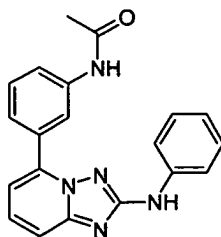
35 **D. N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida.** A Una mezcla desgasificada de N-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida (300 mg 1,58^ommol), bromuro de fenilo (270 mg 1,74^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (91 mg, 0,158^ommol) y carbonato de cesio (1,03 g, 3,16^ommol) en dioxano (15 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (45 mg, 0,079^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 35-68 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la base libre correspondiente (50 mg, rendimiento del 12 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,24 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 267,9 [M+1]⁺.

40

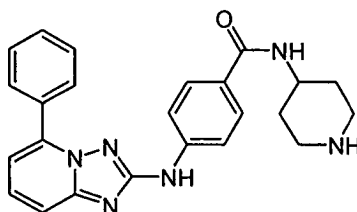
45

Ejemplo 28: *N*-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)isobutiramida

- 5 **A. *N*²-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina.** A una suspensión de yoduro de cobre (10 mg, 0,053°mmol) en amoníaco líquido (10 ml) en un autoclave a -40 °C se le añadió 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (50 mg, 0,174°mmol). El autoclave se cerró herméticamente y se calentó a 180 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, el autoclave se lavó con acetato de etilo tres veces y la capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina (30 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 226,1 [M+1]⁺.
- 10 **B. *N*-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)isobutiramida.** A una solución de *N*²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina (30 mg, 0,13°mmol) y trietilamina (26 mg, 0,26°mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de isobutirilo (14 mg, 0,13°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)isobutiramida (15 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7,67 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 6H); EM (IEN): *m/z* 296,1 [M+1]⁺.
- 15

Ejemplo 29: *N*-(3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenil)acetamida

- 20 **A. *N*-(3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenil)acetamida.** Una mezcla de 5-(3-aminofenil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (50 mg, 0,17°mmol), piridina (26,9 mg, 0,34°mmol), anhídrido acético (33,8 mg, 0,34°mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de éter para proporcionar *N*-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenil)acetamida (40 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,15 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70-7,46 (m, 7H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 2,06 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 344,1 [M+1]⁺.
- 25

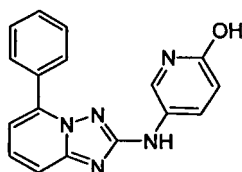
Ejemplo 30: 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida

- 30 **A. Ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico.** Una suspensión de 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoato de metilo (260 mg, 0,76°mmol) (obtenido a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina y 4-bromobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina) en una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio (5 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico al 3 % a pH = 3. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico (220 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 331,1 [M+1]⁺.
- 35

B. 4-(4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico (200 mg, 0,6°mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg, 0,6°mmol), hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (460 mg, 1,2°mmol) y *N*-metilmorfolina (306 mg, 3,0°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 4-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 535,1 [M+23]⁺.

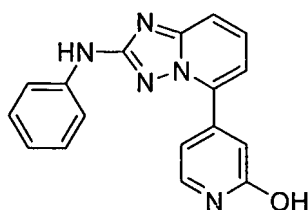
C. 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida. Una solución de 4-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,1°mmol) en solución de hidrocloreto metanólico (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-(piperidin-4-il)benzamida (25 mg, rendimiento del 60 %) en forma de una sal de hidrocloreto. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,99 (s a, 1H), 8,65 (s a, 2H), 8,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,81-7,58 (m, 8H), 7,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,74 (m, 2H); EM (IEN): m/z 413,2 [M+1]⁺.

15 Ejemplo 31: 5-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol



A. 5-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol. Una mezcla de *N*-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,31°mmol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de *N*-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (6 ml, 35 %) se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 0,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH = 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 40-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 25 min) para proporcionar 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto correspondiente con una solución de hidrocloreto metanólico (40 mg, rendimiento del 38 %). RMN-¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,56 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,83 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,32 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (m, 1H); EM (IEN): m/z 304,1 [M+1]⁺.

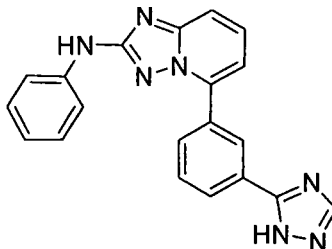
30 Ejemplo 32: 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol



A. 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol. Un total de 60 mg de material de partida se desmetiló en dos lotes (20 mg y 40 mg) de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación. Después, los materiales en bruto se combinaron para la purificación. Una suspensión de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,040 g, 0,126°mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente se trató con tribromuro de boro (0,555 ml, 0,555°mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Como la conversión no fue completa, se usó tribromuro de boro adicional (0,555 ml, 0,555°mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h adicionales. Aunque quedaba material de partida sin reaccionar, la reacción se interrumpió con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces, 25 ml) y después con diclorometano (15 ml, 3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se disolvió en DMSO:metanol 10:1 y se purificaron mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 30 min - 5 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa de carbonato de potasio 1,75 M. Tras la retirada del acetonitrilo a presión reducida, se formó un sólido de color blanco que se recogió por filtración, se lavó con agua hasta que el pH se volvió neutro y se secó en un horno de vacío con calor suave. Se aisló 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol (7 mg, rendimiento global del 12 %) en forma de un

sólido de color blanco (pureza del 99,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,53 (s a, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,47 Hz, 1H), 7,56-7,77 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,17-7,36 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,52, 1H); EM (IEN) *m/z* 304 [M+1]⁺.

Ejemplo 33: 5-(3-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



5

A. Hidrocloruro de 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzimidato de etilo. A través de una suspensión de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzimidato de etilo (0,115 g, 0,369^ommol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en etanol (10 ml) se burbujeó gas HCl durante 10 min a 0 °C. La suspensión se volvió transparente inmediatamente después de la introducción de HCl (g) y más tarde se inactivó parcialmente. Después de 6 h, el disolvente se retiró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z* 358 [M+1]⁺.

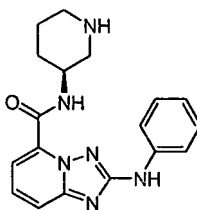
10

B. 5-(3-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una suspensión de hidrocloruro de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzimidato de etilo (0,145 g, 0,369^ommol) en etanol (10 ml) se le añadieron formohidrazida (0,111 g, 1,845^ommol) y diisopropiletilamina (0,226 ml, 1,292^ommol). La reacción se calentó durante la noche a 120 °C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa de carbonato de potasio 1,75 M. Se formó un precipitado gelatinoso tras la evaporación del acetonitrilo, que se recogió por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. Se aisló 5-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,033 g, 0,093^ommol, rendimiento del 25,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino (pureza del 99,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,65 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,16-8,26 (m, 1H), 7,58-7,82 (m, 6H), 7,32 (d, *J* = 6,39 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 354 [M+1]⁺.

15

20

Ejemplo 34: (S)-2-(Fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamida



25

A. 2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4,26 g, 20^ommol), polvo de cinc (0,97 g, 15^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,1 g, 1,2^ommol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (1,32 g, 2,4^ommol) y cianuro de cinc (4,3 g, 39^ommol) en *N,N*-dimetilacetamida (60 ml) se desgasificó en un matraz redondo de 250 ml. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Cuando la mayor parte del disolvente se retiró al vacío, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo) en gel de sílice para proporcionar 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (910 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,69 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H).

30

35

B. 2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo. Una solución desgasificada de 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (0,9 g, 5,7^ommol), 1-bromobenceno (0,89 g, 5,7^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (326 mg, 0,35^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (526 mg, 0,91^ommol) y carbonato de cesio (3,68 g, 12^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (0,7 g, rendimiento del 52 %) en forma de un

40

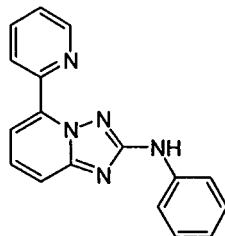
sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) 9,96 (s a, 1H), 7,93 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*₁ = 7,6, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 236,1 [M+1]⁺.

5 **C. Ácido 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico.** Una solución de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (700 mg, 3^ommol) e hidróxido de sodio (1,2 g, 30^ommol) en una mezcla de etanol (30 ml) y agua (15 ml) se calentó a 80 °C hasta que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua. La mezcla se lavó con acetato de etilo dos veces. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico a pH = 3 y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó y se concentró para proporcionar ácido 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (560 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,77 (s a, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 255,3 [M+1]⁺.

10 **D. 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo.** Una mezcla de ácido 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (70 mg, 0,27^ommol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (55 mg, 0,27^ommol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0,55^ommol), hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,55^ommol) y *N*-metilmorfolina (75 mg, 0,55^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera. Se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y éter de petróleo para proporcionar 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (102 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **E. (S)-2-(Fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamida.** Una solución de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (102 mg, 0,24^ommol) en una solución de hidrocloreto metanólico (2 ml, 2 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 35-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar (S)-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la correspondiente sal de hidrocloreto (69 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 9,87 (s a, 1H), 9,13 (s a, 2H), 7,78 (dd, *J*₁ = 8,4, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,72 a 7,60 (m, 4H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,75 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 337,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 35: *N*-Fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



35 **A. 1-óxido de 2,2'-bipiridina.** A una solución de 2,2'-bipiridina (10 g, 64^ommol) en diclorometano (250 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (33 g, 192^ommol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que el material de partida se consumiera, se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-óxido de 2,2'-bipiridina (5,5 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H).

45 **B. 6-cloro-2,2'-bipiridina.** Una mezcla de 1-óxido de 2,2'-bipiridina (5,5 g, 32^ommol) y tricloruro de fosforilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El tricloruro de fosforilo se retiró por destilación y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-2,2'-bipiridina (3,5 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido.

50 **C. N-(4-Metoxibencil)-2,2'-bipiridin-6-amina.** Una solución de 6-cloro-2,2'-bipiridina (1 g, 5,2^ommol) en (4-metoxifenil)metanamina (5 ml) se agitó a 180 °C durante 4 h. La mezcla se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-80 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(4-metoxibencil)-2,2'-bipiridin-6-amina (1,2 g, rendimiento del 80 %). EM (IEN): *m/z* 291,9 [M+1]⁺.

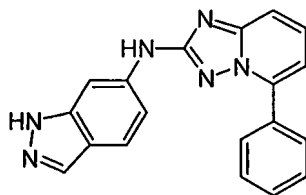
D. 2,2'-bipiridin-6-amina. Una solución de *N*-(4-metoxibencil)-6-(piridin-2-il)piridin-2-amina (600 mg, 2°mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando el análisis por TLC (diclorometano al 3 % en metanol) mostró que el material de partida se había consumido, la mezcla se ajustó a pH = 7 con solución acuosa de carbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano) para proporcionar 2,2'-bipiridin-6-amina (280 mg, rendimiento del 79 %). EM (IEN): *m/z* 172,1 [M+1]⁺.

E. 6-(piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo. A una solución de 2,2'-bipiridin-6-amina (280 mg, 1,63°mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (213 mg, 1,63°mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) y cuando el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-(piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo en bruto (340 mg) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 303,1 [M+1]⁺.

F. 5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (388 mg, 5,5°mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (435 mg, 3,3°mmol) en una mezcla de metanol y etanol (v/v, 1:1, 6 ml) se le añadió 6-(piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo (340 mg, 1,1°mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Cuando el análisis por TLC (acetato de etilo al 10 % en metanol) indicó que el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado se recogió y se lavó con una mezcla de metanol y éter etílico (v/v, 4:1, 8 ml) para proporcionar 5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,21 (s, 2H); EM (IEN): *m/z* 211,9 [M+1]⁺.

G. *N*-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución desgasificada de 5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,47°mmol), bromobenceno (81 mg, 0,52°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27 mg, 0,047°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (43 mg, 0,09°mmol) y *tert*-butóxido de potasio (100 mg, 0,9°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano) para proporcionar *N*-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (52 mg, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,81 (m, 2H), 8,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 288,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 36: *N*-(1*H*-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

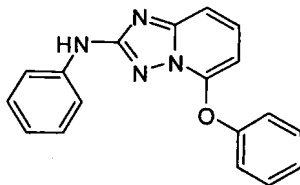


A. 2-Bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 9,5°mmol) en una mezcla de ácido brómico (al 40 % en agua) y ácido acético (v/v, 2:1, 20 ml) se le añadió nitrito de sodio (3,2 g, 47,5°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, después se agitó a 50 °C durante otra 0,5 h. La mezcla se enfrió y se basificó con carbonato de sodio a pH > 9 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,5 g, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,29 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 274,1 [M+1]⁺.

B. 5-fenil-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución desgasificada de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-amina (365 mg, 1,7°mmol), 2-bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (460 mg, 1,7°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (156 mg, 0,34°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (96 mg, 0,17°mmol) y carbonato de cesio (1 g, 3,4°mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano) para proporcionar 5-fenil-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, rendimiento del 15 %). EM (IEN): *m/z* 411,0 [M+1]⁺.

C. N-(1H-Indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-fenil-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,24^ommol) y una solución de hidrocioruro metanólico (2 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (75 mg, rendimiento del 86 %) en forma de una sal de hidrocioruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 7H), 7,25-7,21 (m, 2H); EM (IEN): m/z 327,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 37: 5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-cloro-6-fenoxipiridina. Una mezcla desgasificada de 2,6-dicloropiridina (2,9 g, 20^ommol) (1,72 g, 10^ommol), fenol (12 g, 0,13^ommol) e hidróxido de sodio (4,8 g, 0,12^ommol) en agua (20 ml) se calentó a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-6-fenoxipiridina (1,7 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

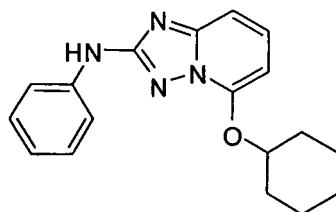
B. N-(4-metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de (4-metoxifenil)metanamina (10 ml) y 2-cloro-6-fenoxipiridina (1,7 g, 8,29^ommol) se calentó a 180 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación durante 5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina (1,5 g, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z 306,9 [M+1]⁺.

C. 6-Fenoxipiridin-2-amina. Una solución de N-(4-metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina (700 mg, 2,61^ommol) en una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético y diclorometano (v/v, 1/2) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-fenoxipiridin-2-amina pura (260 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,37 (m, 3H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H); EM (IEN): m/z 186,9 [M+1]⁺.

D. 5-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 6-fenoxipiridin-2-amina (260 mg, 1,4^ommol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (183 mg, 1,4^ommol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó para proporcionar el intermedio tioureido (440 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de hidrocioruro de hidroxilamina (486 mg, 7,0^ommol) y N,N-diisopropiletilamina (541 mg, 4,2^ommol) en una mezcla de etanol y metanol (20 ml, 1:1) se le añadió el intermedio tioureido (440 mg, 1,4^ommol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 5 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol (10 ml) y éter etílico (10 ml). Después de secarse al vacío, se obtuvo 5-fenoxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (280 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. EM (IEN): m/z 226,9 [M+1]⁺.

E. 5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-fenoxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (226 mg, 1,00^ommol), bromobenceno (156 mg, 1,00^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20 mg, 0,022^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (25 mg, 0,044^ommol) y terc-butóxido de potasio (244 mg, 2,00^ommol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetoneitrilo al 38-68 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar 5-fenoxi-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocioruro con solución de hidrocioruro metanólico (60 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,42 (m, 6H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H); EM (IEN): m/z 303,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 38: 5-(Ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

5 **A. 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina.** A una solución de ciclohexanol (26 g, 26°mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió sodio (624 mg, 26°mmol) en porciones y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadió 2,6-dicloropiridina (29 g, 20°mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina (30 g, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,20 (m, 6H).

15 **B. 6-(Ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina.** Una mezcla desgasificada de (4-metoxifenil)metanamina (10 ml) y 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina (1,0 g, 4,73°mmol) se agitó y se calentó a 180 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (800 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,17 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,24 (m, 5H); EM (IEN): *m/z* 313,4 [M+1]⁺.

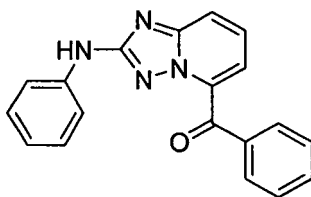
20 **C. 6-(Ciclohexiloxi)piridin-2-amina.** Una solución de 6-(ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (800 mg, 2,68°mmol) en una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético y diclorometano (v/v, 1:2, 10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(ciclohexiloxi)piridin-2-amina (500 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): *m/z* 193,2 [M+1]⁺.

25 **D. 5-(Ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una mezcla de 6-(ciclohexiloxi)piridin-2-amina (500 mg, 2,6°mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (341 mg, 2,6°mmol) en dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se evaporó para proporcionar el intermedio tioureido (800 mg, rendimiento del 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

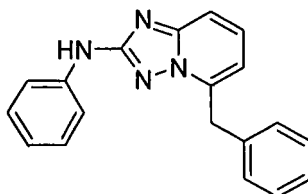
30 A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (903 mg, 7,0°mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 mg, 7,8°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (20 ml, 1:1) se le añadió el intermedio tioureido (800 mg, 2,6°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h y los productos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua. El precipitado se lavó con metanol (10 ml) y éter etílico (10 ml). Después de secarse a alto vacío, se obtuvo 5-(ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,64 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (m, 3H), 1,26 (m, 3H); EM (IEN): *m/z* 233,1 [M+1]⁺.

35 **E. 5-(Ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una mezcla desgasificada de 5-(ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (150 mg, 0,64°mmol), bromobenceno (100 mg, 0,64°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (118 mg, 0,129°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (149 mg, 0,256°mmol) y *tert*-butóxido de potasio (144 mg, 1,28°mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (53-67 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar 5-(ciclohexiloxi)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico (130 mg, rendimiento del 65,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 9,62 (s a, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,23 (m, 6H); EM (IEN): *m/z* 309,2 [M+1]⁺.

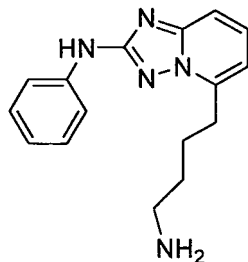
50

Ejemplo 39: Fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona

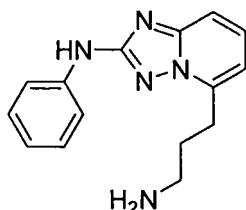
- A. Fenilo(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona.** A una solución de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,1 g, 0,346°mmol) en tetrahidrofurano (1,729 ml) (incoloro) a -78 °C se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M, 0,291 ml, 0,726°mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante y se mantuvo a baja temperatura durante 1 h. Después, se añadió benzonitrilo (0,039 g, 0,380°mmol) puro. La reacción se volvió de color naranja inmediatamente y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Mediante CLEM, todo el material de partida se convirtió en el producto deseado (principal) y en el núcleo desbromado (producto secundario).
- La solución de color naranja/marrón oscuro se enfrió a 0 °C y se trató con 2,5 ml de una solución acuosa de HCl 3 N. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min antes de que se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad (amarillo brillante). El residuo se suspendió en metanol y el precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % - 1 de inyección durante 30 min). La fracción deseada se neutralizó con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio y el acetonitrilo se retiró a presión reducida. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración, se lavó con agua hasta pH neutro y se secó al vacío durante la noche. Se recogió fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (0,021 g, 0,067°mmol, rendimiento del 19,32 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ (ppm) 9,67 (s a, 1H) 7,69-7,90 (m, 2H) 7,53-7,64 (m, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,32 (d, 1H) 7,15 (t, 1H) 6,82 (1H) 2,50 (d, *J* = 1,90 Hz, 2H); EM (IEN): *m/z* 315,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 40: 5-Bencil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

- A. 5-Bencil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** A una mezcla de 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,1 g, 0,346°mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,017°mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió tetrahidrofurano seco (6,92 ml). La mezcla se volvió transparente inmediatamente. Se añadió una solución 0,5 M de cloruro de bencilcinc(II) en tetrahidrofurano (1,383 ml, 0,692°mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 20 h. Se observó una conversión de aproximadamente el 25 % después de 2,5 h, con una reducción menor del núcleo. Para conducir la reacción hasta su finalización, se añadieron reactivos adicionales a temperatura ambiente (solución de cloruro de bencilcinc(II) (1,383 ml, 0,692°mmol) y el calentamiento se reanudó durante 4 h. La reacción se interrumpió con hielo y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 30-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron, se neutralizaron con la adición de una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. Un precipitado de color blanco se formó tras la retirada del acetonitrilo, que se recogió por filtración y se lavó con agua hasta que el pH de los lavados fue neutral. El sólido se secó durante la noche en un horno de vacío y en calor moderado. Se recogió 5-bencil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,090 g, 0,300°mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,60 (s a, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,96 Hz, 3H), 7,49 7,57 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 4,44 (s a, 3H); EM (IEN): *m/z* 301,1 [M+1]⁺.

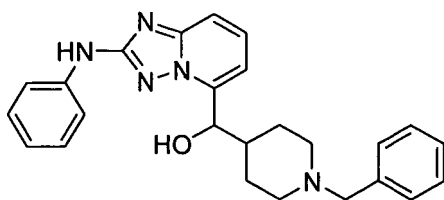
Ejemplo 41: 5-(4-Aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

- 5 **A. 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído.** A una solución/suspensión incolora de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,2 g, 0,692^ommol) en tetrahidrofurano (3,46 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio (2,5 M, 0,581 ml, 1,453^ommol) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h, después se añadió N,N-dimetilformamida (0,106 g, 1,453^ommol) pura. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con la adición a 0 °C de ácido acético (1 ml) y agua (10 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos) para proporcionar 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,125 g, 0,525^ommol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,66-7,70 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 7,27, 8,83 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,27, 8,83 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 1,17, 7,32 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,16 (s a, 1H).
- 10
- 15 **B. (E)-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo.** A una suspensión de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,125 g, 0,525^ommol) en tetrahidrofurano (1,049 ml) se le añadió 2-cianoetilfosfonato de dietilo (0,092 ml, 0,525^ommol) seguido de 100 mg de una solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio (0,050 g, 0,630^ommol). La suspensión se volvió de color amarillo transparente inmediatamente, después apareció un precipitado de color amarillo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la reacción y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se aisló (E)-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (0,145 g, rendimiento cuantitativo). EM (IEN): *m/z* 276,1 [M+1]⁺.
- 20
- 25 **C. 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo.** Una suspensión de (E)-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo (0,145 g, 0,527^ommol) en etanol (20 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (al 10 % en peso) en exceso (0,056 g, 0,527^ommol) y la mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h con adición de catalizador y purgando el matraz de reacción con hidrógeno adicional durante la noche. Una vez finalizada la reacción, el catalizador se retiró por filtración y se lavó abundantemente con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos). Se recogió 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo (0,07 g, 0,252^ommol, rendimiento del 47,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): *m/z* 278,1 [M+1]⁺.
- 30
- 35 **D. 5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin 2-amina.** Una solución de 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo (0,07 g, 0,252^ommol) en tetrahidrofurano (2,52 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio (0,505 ml, 0,505^ommol) en tetrahidrofurano. La solución se volvió verde amarillenta tan pronto como se inició la adición. La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La reacción se volvió de color amarillo brillante y se formó un precipitado. La reacción se interrumpió a 0 °C con una solución saturada de sulfato de sodio y una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio. La solución sobrenadante se recogió por filtración y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en metanol y se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % - 3 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y el acetonitrilo se retiró a presión reducida. El producto se neutralizó usando una columna de intercambio iónico. El eluyente se evaporó en un vial tarado. Después de secarse en un horno de vacío, se aisló 5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,045 g, 0,160^ommol, rendimiento del 63,4 %) en forma de un aceite que solidificó tras el secado (sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,63-7,67 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,17, 9,03 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,22, 8,83 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 1,12, 7,37 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 1,12, 7,17 Hz, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 2,99 (dd, *J* = 7,61, 13,71 Hz, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 282,3 [M+1]⁺.
- 40
- 45

Ejemplo 42: 5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

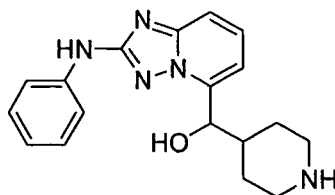
A. 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acrilonitrilo. A una solución de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,108 g, 0,453°mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (0,080 g, 0,453°mmol) seguido de 100 mg de una solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio (0,044 g, 0,544°mmol). Se añadió más base después de 30 min (un total de 0,5 ml en incrementos de 0,1 ml) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexanos). Aunque se pueden separar, los dos isómeros se recogieron y se combinaron (0,070 g, rendimiento del 84 %). EM (IEN): m/z 262,0 [M+1]⁺.

B. 5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acrilonitrilo (0,05 g, 0,191°mmol) en tetrahidrofurano (2,52 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0,383 ml, 0,383°mmol). La solución se volvió de color naranja y después de color marrón después de calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 35-40 °C durante la noche. Se añadieron otros 2 equivalentes de hidruro de litio y aluminio y el calentamiento a 50 °C se reanudó durante 9 h. La reacción se interrumpió a 0 °C con una solución saturada de sulfato de sodio y una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio. El producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en metanol y se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 10-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una columna de intercambio iónico. El eluyente se evaporó en un vial tarado. Se aisló 5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,006 g, 0,022°mmol, rendimiento del 11,73 %) en forma de un aceite que solidificó tras secarse (sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,64-7,69 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 7,22, 8,83$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,22, 8,83$ Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H). EM (IEN): m/z 268,0 [M+1]⁺.

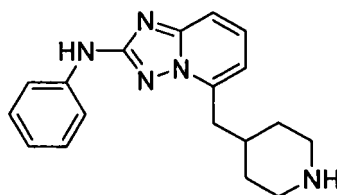
Ejemplo 43: (1-Bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol

A. (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol. A una solución de 5 bromo-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,270 g, 0,934°mmol) en tetrahidrofurano (4,67 ml) enfriada a -78 °C se le añadió una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano (0,784 ml, 1,961°mmol). La solución de color amarillo se agitó a baja temperatura durante 30 min antes de que se añadiera 1-bencilpiperidin-4-carbaldehído (0,389 ml, 1,961°mmol) puro. La reacción se agitó a baja temperatura durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo que contenía cloruro de amonio. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en acetato de etilo). Se recogió (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol contaminado con *N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,321 g, 0,592°mmol, rendimiento del 63,4 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó parcialmente al vacío.

Una porción del residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron a través de columna de resina de intercambio catiónico. Se aisló (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,076 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,64 (s a, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 7,32, 8,78$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,32, 8,74$ Hz, 1H), 7,18-7,33 (m, 7H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 5,08$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 4,78$ Hz, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 2,74-2,87 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,61-1,89 (m, 3H), 1,33-1,55 (m, 3H). EM (IEN): m/z 414,2 [M+1]⁺.

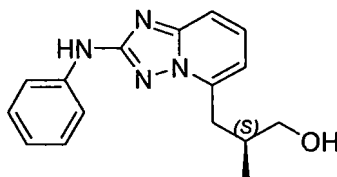
Ejemplo 44: (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol

5 **A. (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol.** A una solución desgasificada de (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,245 g, 0,592^ommol) en etanol (25 ml) se le añadió paladio sobre carbono (al 10 % en peso) en exceso y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se usaron más catalizador y un ambiente de hidrógeno recién preparado y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La finalización de la reacción requirió la adición de ácido acético (10 gotas) y agitación a temperatura ambiente. El catalizador se retiró a presión reducida y se lavó abundantemente con metanol y acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad. El aceite de color amarillo claro resultante se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 10-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min - 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y el acetonitrilo se retiró a presión reducida. El producto deseado se convirtió en su base libre eluyendo la solución acuosa de la sal a través de una columna de resina de intercambio STRATA-XC. Se aisló (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol (0,056 g, 0,173^ommol, rendimiento del 29,2 %) en forma de un aceite que solidificó al vacío. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,58-7,67 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 1,17, 8,88 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 0,68, 7,27 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 5,30 (d, *J* = 4,64 Hz, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 3H); EM (IEN): *m/z* 324,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 45: N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

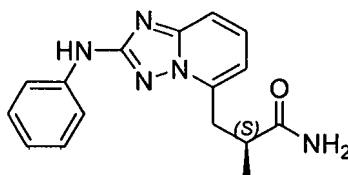
20 **A. 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una solución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,154 g, 0,778^ommol) en (1*S*,5*S*)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (1,038 ml, 0,519^ommol) (0,5 N en tetrahidrofurano) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0,030 g, 0,036^ommol), carbonato de potasio (0,072 g, 0,519^ommol) y 5-bromo-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,150 g, 0,519^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 36 h. La conducción de la reacción a su finalización requirió el uso de 4 equivalentes adicionales de reactivo de borano y calentamiento durante 3 h a 90 °C. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos). Se aisló 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo contaminado con *N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de un aceite (rendimiento no calculado). La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción de desprotección. EM (IEN): *m/z* 408,5 [M+1]⁺.

35 **B. *N*-Fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se disolvió 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético puro (1,5 ml, 19,47^ommol). Después de 15 min a temperatura ambiente, la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se neutralizó con una resina de intercambio catiónico. El material de base libre se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una resina de intercambio catiónico y se secaron al vacío con calor suave. Se recogió *N*-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,038 g, 0,124^ommol, rendimiento del 15,9 %) en forma de un aceite que solidificó a temperatura ambiente después de secarse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,62 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,02, 8,64 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,22 Hz, 2H), 2,90 (d, *J* = 12,05 Hz, 2H), 2,34-2,43 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 11,66 Hz, 2H), 1,12-1,25 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 308,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 46: (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol

A. 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo. A una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,200 g, 0,692^ommol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,200 g, 0,173^ommol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió tetrahidrofurano seco (6,92 ml). La mezcla se volvió transparente inmediatamente. Después, se añadió una solución 0,5 M de bromuro de (R)-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) en tetrahidrofurano (0,901 g, 3,46^ommol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con hielo y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo (0,21 g, 0,677^ommol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 311,1 [M+1]⁺.

B. (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol. A una solución de 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo (0,05 g, 0,161^ommol) en tetrahidrofurano (0,895 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0,322 ml, 0,322^ommol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente después de 30 min y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. El aceite de color marrón claro resultante se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 N de carbonato de potasio y el acetonitrilo se retiró a presión reducida. El material se extrajo en acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua. Los extractos se secaron en un horno de vacío durante la noche. Se recogió (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol (0,034 g, 0,120^ommol, rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,66 Hz, 2H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,18 (dd, *J* = 6,25, 13,81 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 8,05, 14,01 Hz, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,74 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 283,2 [M+1]⁺.

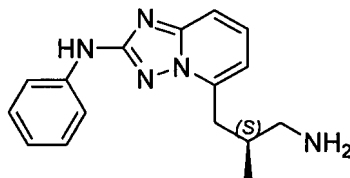
Ejemplo 47: (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida

A. Ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico. Una solución de 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo (0,11 g, 0,354^ommol) en metanol (5 ml) se trató con una solución acuosa 4,0 N de hidróxido de sodio (3,90 ml, 15,60^ommol) y se calentó a reflujo. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se bajó a 2-3 con una solución acuosa 4 N de HCl. Un sólido de color blanquecino precipitó, se recogió por filtración y se lavó con agua, que se secó al vacío. Se aisló ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico (0,096 g, 0,324^ommol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): *m/z* 297,1 [M+1]⁺.

B. (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida. Una solución de ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico (0,096 g, 0,324^ommol), cloruro de amonio (0,026 g, 0,486^ommol), *N*-metilmorfolina (0,053 ml, 0,486^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (1,296 ml) se preparó a temperatura ambiente y se trató con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (0,215 g, 0,486^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético a 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio, dando como resultado la formación de un precipitado. El acetonitrilo se retiró a presión reducida y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua hasta que el pH de los lavados se volvió neutro. Se recogió (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida (0,071 g, 0,240^ommol,

rendimiento del 74,2 %) en forma de un sólido de color blanco algodonoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,64 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,76 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 6,78-6,91 (m, 3H), 3,26-3,33 (m, 1H), 2,94-3,09 (m, 2H), 1,15 (d, 3H); EM (IEN): *m/z* 296,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 48: (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-*n*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

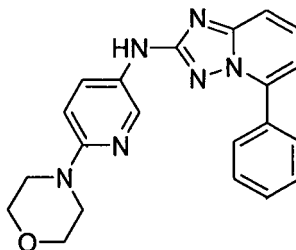


5

A. (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol (0,045 g, 0,161^ommol), ftalimida (0,047 g, 0,322^ommol), trifetilfosfina unida a polímero (3^ommol/g, 0,107 g, 0,322^ommol) en tetrahidrofurano (1,610 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,063 ml, 0,322^ommol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se trató con monohidrato de hidrazina (0,025 ml, 0,805^ommol). La reacción se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se suspendió en metanol. El filtrado se evaporó a sequedad y se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml) para la purificación mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron usando una columna de resina de intercambio catiónico (columna STRATA). El residuo se evaporó en un matraz tarado y se secó en un horno de vacío. Se aisló (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,023 g, 0,082^ommol, rendimiento del 50,8 %) en forma de un aceite transparente que solidificó tras el secado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 6,30, 13,71 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 8,00, 13,91 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,74 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 282,2 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 49: *N*-(6-Morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. *N*-(6-Cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,3 g, 1,43^ommol), 2-cloro-5-yodopiridina (0,402 g, 1,68^ommol), acetato de paladio(II) (8 mg, 0,035^ommol), 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo (0,021 g, 0,034^ommol), carbonato de cesio (2,73 g, 8,39^ommol) se le añadió tolueno. La solución se purgó con nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad (aceite de color amarillo). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50 % en hexanos. Se aisló *N*-(6-cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,08 g, 0,249^ommol, rendimiento del 14,81 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 322,0 [M+1]⁺.

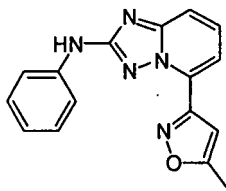
25

30

B. *N*-(6-Morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de *N*-(6-cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,08 g, 0,249^ommol) en morfolina (5 ml, 57,4^ommol) se calentó a 150 °C durante 6 días con control diario de la conversión (conversión del 55 %). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la morfolina se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y el filtrado se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 2 inyecciones, 30 min). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una resina de intercambio catiónico, se evaporaron a sequedad y se secaron durante la noche en un horno de vacío. Se recogió *N*-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,021 g, 0,056^ommol, rendimiento del 22,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,41 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,39 Hz, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 7,92 (dd, *J* = 2,78, 9,08 Hz, 1H), 7,52-7,68 (m, 5H), 7,16 (dd, *J* = 1,32, 7,22 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,08 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 4H), 3,27-3,33 (m, 4H); EM (IEN): *m/z* 373,3 [M+1]⁺.

35

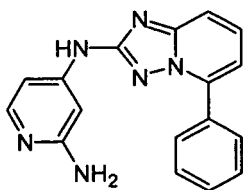
40

Ejemplo 50: 5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

- 5 **A. N-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida.** A una mezcla de 6-bromo-piridin-2-ilamina (100 g, 0,6 mol) y trietilamina (70,5 g, 0,72 mol) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de pivalóilo (83,5 g, 0,72 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó para proporcionar *N*-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (120 g, rendimiento del 80,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,11 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 257,1 [M+1]⁺.
- 10 **B. N-(6-Formilpiridin-2-il)pivalamida.** Una solución de *N*-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (40 g, 0,16 mol) en tolueno se enfrió a 3-5 °C y se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (200 ml, 2 M) gota a gota durante un período de 1 h por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 12 h y se añadió *N,N*-dimetilformamida seca (58,4 g, 0,8 mol) durante 20 min a 10~15 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a 10~15 °C. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar *N*-(6-formilpiridin-2-il)pivalamida (22 g, rendimiento del 68,8 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 207,1 [M+1]⁺.
- 15 **C. N-(6-((Hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida.** A una solución de hidróxido de sodio (3,2 g, 0,08 mol) en una mezcla de agua y etanol (v/v, 5:1) se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (5,6 g, 0,08 mol) y una solución de *N*-(6-formilpiridin-2-il)pivalamida (15 g, 0,073 mol) en etanol (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol para proporcionar *N*-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida (15 g, rendimiento del 93,7 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,68 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 222,1 [M+1]⁺.
- 20 **D. N-(6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida.** Se añadió *N*-clorosuccinimida (3,3 g, 0,015 mol) gota a gota a una solución de *N*-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida (5 g, 0,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Una mezcla de acetato de prop-1-en-2-ilo (11 g, 0,1 mol) y trietilamina (5,7 g, 0,056 mol) se añadió lentamente y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (1,5 g, rendimiento del 25,8 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 260,1 [M+1]⁺.
- 25 **E. 6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina.** Una mezcla de *N*-(6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (1,5 g, 5,8 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (10 ml, 2 M) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (450 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 **F. 5-(5-metilisoxazol-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una solución de 6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (450 mg, 2,57 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (337 mg, 2,57 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el intermedio tioureido en forma de un sólido, que se usó directamente sin purificación adicional.
- 35 **A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (900 mg, 12,85 mmol) y *N,N*-etilidiisopropilamina (994 mg, 7,71 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1:1, 20 ml) se le añadió el compuesto de tioureido (786 mg, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a 70 °C durante la noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, rendimiento del 36,2 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,54 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 216,2 [M+1]⁺.**
- 50

5 **G. 5-(5-metilisoxazol-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** A una mezcla desgasificada de 5-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,93^ommol), yodobenceno (190 mg, 0,93^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (108 mg, 0,186^ommol) y terc-butóxido de sodio (108 mg, 1,1^ommol) en dioxano (20 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (84 mg, 0,093^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la
10 mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 48-68 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(5-metilisoxazol-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una
15 sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal hidrocioruro con solución de hidrocioruro metanólico (75 mg, rendimiento del 27,8 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,0, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,2, 1H), 2,57 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 291,9 [M+1]⁺.

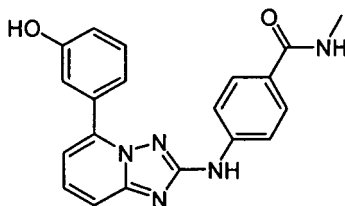
Ejemplo 51: *N*⁴-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina



15 **A. *N*-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)pivalamida.** A una mezcla desgasificada de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,95^ommol), *N*-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (244 mg, 1,15^ommol), *tert*-butóxido de sodio (184 mg, 1,92^ommol) y (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (120 mg, 0,19^ommol) en tolueno (8 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (88 mg, 0,10^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la
20 mezcla de reacción se irradió en el microondas (150 W) a 150 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de la filtración, el disolvente del filtrado se retiró mediante evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (30-60 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 17,2 min) para proporcionar *N*-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (52 mg, rendimiento del 14,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): *m/z* 387,1 [M+1]⁺.

25 **B. *N*⁴-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina.** Se disolvió *N*-(4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (52 mg, 0,135^ommol) en una solución de hidróxido de potasio en etanol (2 M, 5 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El etanol se retiró mediante evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo cinco veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a alto vacío para proporcionar *N*⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina (30 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido. RMN
30 ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 6H), 7,07 m, 2H), 6,68 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 303,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 52: 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida

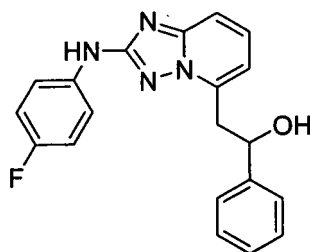


35 **A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida.** A una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,12 g, 10^ommol), 4-yodo-*N*-metilbenzamida (2,87 g, 11^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,15 g, 2,0^ommol) y terc-butóxido de sodio (1,92 g, 20^ommol) en dioxano (30 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (913 mg, 1^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto,
40 que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-80 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida (2,2 g, rendimiento del 64 %). EM (IEN): *m/z* 347,7 [M+1]⁺.

45 **B. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida.** Una mezcla de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida (104 mg, 0,3^ommol), ácido 3-hidroxi-fenil borónico (82 mg, 0,6^ommol), trifenilfosfina (16 mg, 0,06^ommol) y fosfato de potasio (127 mg, 0,6^ommol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se

desgasificó y se añadió acetato de paladio (7 mg, 0,03^ommol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-55 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreuro (30 mg, rendimiento del 30 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,97 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,64 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (dd, *J*₁ = 0,8 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* 360,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 53: 2-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol



A. 2-(3-Etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina. A una solución de 6-metilpiridin-2-amina (5,0 g, 46,2^ommol) en 1,4-dioxano (185 ml) enfriada a 0 °C se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (5,23 ml, 46,2^ommol) puro gota a gota. El baño se dejó fundir y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación adicional (disolvente residual/reactivo). EM (IEN): *m/z* 240,1 [M+1]⁺.

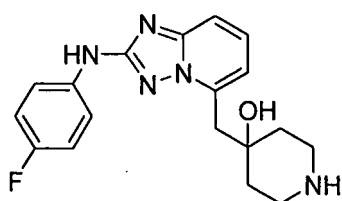
B. 5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (16,05 g, 231^ommol) y *N,N*-diisopropiletilamina (24,21 ml, 139^ommol) en una mezcla de metanol (50,0 ml) y etanol (50 ml) se le añadió 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina (11,06 g, 46,2^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua (50 ml) y la suspensión de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Según se disolvió todo el material, el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. Los extractos se suspendieron en acetato de etilo (5 ml) y la suspensión de color blanco resultante se recogió por filtración. La fase acuosa también contenía una cierta cantidad de producto contaminado con *N,N*-diisopropiletilamina pero los intentos de extraer adicionalmente la fase acuosa con éter dietílico o una mezcla de metanol en éter dietílico o acetato de etilo fracasaron en producir cualquier cantidad significativa de material. Se aisló 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4,05 g, 27,3^ommol, rendimiento del 59,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,42 (t, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 149,4 [M+1]⁺.

C. *N*-(4-Fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una suspensión de 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1 g, 6,75^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,781 g, 1,350^ommol), terc-butóxido de sodio (1,297 g, 13,50^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,451 g, 0,492^ommol) en 1,4-dioxano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 1-fluoro-4-yodobenceno (1,557 ml, 13,50^ommol). La mezcla de reacción (suspensión de color marrón oscuro) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 40 °C durante 30 min. El calentamiento se detuvo después de 2 h y la reacción se interrumpió con agua. El material en bruto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Los extractos se evaporaron a sequedad (sólido de color marrón). El residuo se suspendió en diclorometano y el sólido resultante de color gris claro se recogió por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo de color marrón resultante se suspendió en un volumen mínimo de metanol (5 ml). La suspensión se recogió por filtración y se lavó rápidamente con metanol. Se aisló *N*-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,839 g, 3,46^ommol, rendimiento del 51,3 %), contaminado con aproximadamente un 10 % de producto desfluorado en forma de un sólido de color blanco que se secó al vacío y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,59-7,73 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,59 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 2,73 (s a, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-125,97; EM (IEN): *m/z* 243,3 [M+1]⁺.

D. 2-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol. Una suspensión de *N*-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,15 g, 0,619^ommol) en éter dietílico (6,0 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (0,508 ml, 1,269^ommol, 2,5 M) gota a gota. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión espesa de color marrón. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de 30 min a temperatura ambiente. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C antes de añadir benzaldehído (0,075 ml, 0,743^ommol)

en forma de una solución en éter dietílico (6,0 ml). Después de 1 h a 0 °C, se dejó que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. No se observó ninguna conversión adicional después de la adición de 1,1 equivalentes de benzaldehído. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo de color amarillo (2/3 del material) se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 39 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio y el acetonitrilo se retiró a presión reducida dando como resultado la precipitación del producto. Se aisló 2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol (0,021 g, 0,060°mmol, rendimiento del 9,74 %) en forma de un sólido de color blanco que se secó en un horno de vacío durante la noche. Se recuperó el material de partida sin reaccionar (0,030 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,66 (s, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 1,56, 6,64 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 4,69 Hz, 1H), 5,25-5,34 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-124,4; EM (IEN): *m/z* 349,2 [M+1]⁺.

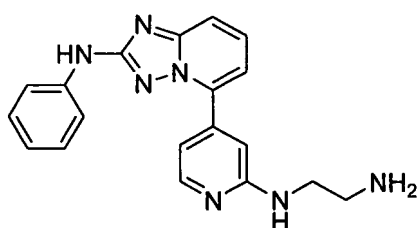
15 **Ejemplo 54: 4-((2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol**



20 **A. 4-((2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.** Una suspensión de *N*-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,15 g, 0,619°mmol) en éter dietílico (2,064 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió una solución de *n*-butilo litio en hexanos (0,508 ml, 1,269°mmol) gota a gota. La reacción se convirtió en una suspensión espesa de color marrón. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de 30 min a temperatura ambiente. La temperatura se enfrió de nuevo a 0 °C antes de añadir 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,123 g, 0,619°mmol) en forma de una solución en éter dietílico (2,064 ml). Después de 30 min a 0 °C, se dejó que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso de color verde se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,109 g, 0,247°mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color blanco secado al vacío. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,57-7,64 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,05-3,21 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,38-1,44 (m, 8H), 1,31-1,34 (m, 1H), 1,26-1,30 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 442,5 [M+1]⁺.

35 **B. 4-((2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol.** Se disolvió 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,109 g, 0,247°mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético puro (1,5 ml, 9,47°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se retiraron a presión reducida produciendo un aceite de color amarillo. El material se purificó mediante HPLC semipreparativa (1 inyección usando acetonitrilo al 20-80 y 3 inyecciones usando acetonitrilo al 10-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de resina de intercambio. Se aisló 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol (0,073 g, 0,214°mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 7,67-7,77 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 5,86 Hz, 1H), 1,64 (s, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,57-2,69 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 0,32-1,42 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-124,5; EM (IEN): *m/z* 342,2 [M+1]⁺.

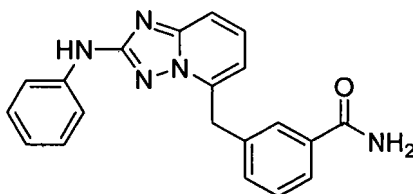
45 **Ejemplo 55: *N*¹-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina**



A. 5-(2-Fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se calentaron 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,44 g, 1,522^ommol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0,257 g, 1,826^ommol), carbonato de sodio 1 M (4,57 ml, 4,57^ommol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,037 g, 0,046^ommol) y dioxano (10 ml) a 100 °C durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se filtró. El sólido se lavó con metanol para proporcionar 5-(2-fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,29 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color verde. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67-7,78 (m, 4H), 7,48 (dd, *J* = 6,2, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 306,1 [M+1]⁺.

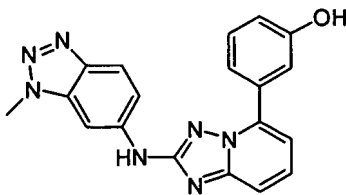
B. N¹-(4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina. Se calentaron 5-(2-fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (90 mg, 0,295^ommol), *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y etano-1,2-diamina (0,030 ml, 0,442^ommol) a 80 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones de producto se hicieron pasar a través de una columna Strata para retirar el ácido trifluoroacético y después se liberaron con amoníaco 2 M en metanol para proporcionar N¹-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina (96 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,69 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,87 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). EM (IEN) *m/z* 346,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 56: 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida



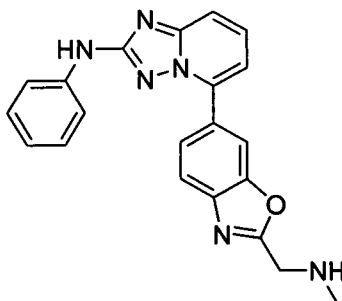
A. 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzonitrilo. Preparación de la suspensión de organocinc: En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió polvo de cinc (0,654 g, 10,000^ommol) en tetrahidrofurano (3 ml) y se trató con 1,2-dibromoetano (0,080 ml, 0,865^ommol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 5 min y se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadió cloruro de trimetilsililo puro (0,120 ml, 0,940^ommol) seguido de una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (0,980 g, 5,000^ommol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 15 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. En una atmósfera de nitrógeno se pesaron tetraquitrifenilfosfina de paladio (0,5 g, 0,433^ommol) y 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,25 g, 0,865^ommol). Se añadió tetrahidrofurano (10 ml) seguido de 20 ml de la solución de organocinc descrita anteriormente. La reacción se agitó a 65 °C durante 1 h dando como resultado una conversión de aproximadamente el 50 % basándose en el trazo de la CLEM. Después, se añadió el resto de la suspensión de organocinc y la reacción se agitó a la temperatura del disolvente durante la noche. Según se completó la conversión, la reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos. Se aisló 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzonitrilo (0,150 g, 0,461^ommol, rendimiento del 53,3 %) contaminado con una cantidad traza de producto de reducción en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EM (IEN): *m/z* 326,1 [M+1]⁺.

B. 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida. A una suspensión de 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzonitrilo (0,150 g, 0,461^ommol) en etanol (3,0 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente peróxido de hidrógeno (3,0 ml, 98^ommol) y una solución acuosa 6,0 N de hidróxido de sodio (0,03 ml, 0,180^ommol). Después, la suspensión se calentó a 45 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 0,05 ml de solución acuosa 6,0 N de HCl. Se añadió agua (20 ml) y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua. El producto, disuelto en 6 ml de dimetilsulfóxido, se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % después 30-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. El producto precipitó tras retirar el acetonitrilo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua hasta que el pH de los lavados se volvió neutral. Se aisló 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida (0,055 g, 0,160^ommol, rendimiento del 34,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,60 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 16,40 Hz, 2H), 7,62-7,81 (m, 3H), 7,08-7,59 (m, 7H), 6,88 (d, *J* = 6,64 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H); EM (IEN): *m/z* 344,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 57: 3-(2-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol

5 **A. N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina.** A una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (126 mg, 0,6^ommol), 5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (144 mg, 0,6^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (69 mg, 0,12^ommol) y carbonato de cesio (390 mg, 1,2^ommol) en dioxano (3 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (55 mg, 0,06^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con agua (20 ml), seguido de lavado con metanol (20 ml) para proporcionar el N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina en bruto (80 mg, rendimiento del 36 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): *m/z* 372,0 [M+1]⁺.

15 **B. 3-(2-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol.** Una mezcla de N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina (80 mg, 0,21^ommol) y yoduro de sodio (65 mg, 0,42^ommol) en una solución de bromuro de hidrógeno (6 ml, 48 %) se calentó a 80 °C en un recipiente sellado durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la solución se neutralizó a pH = 7~8 con bicarbonato de sodio saturado. El precipitado se recogió por filtración, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (28-58 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol en forma de una sal del ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreuro. (30 mg, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 6 (ppm) 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 358,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 58: 5-(2-((Metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

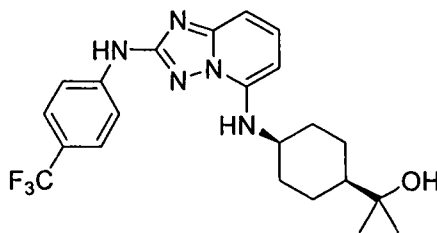
25 **A. Hidrocloreuro de 5-(4-amino-3-metoxifenil)-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se calentaron 5-bromo-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,631 g, 2,184^ommol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxifenilborónico (0,7 g, 2,62^ommol), carbonato de sodio 1 M (6,55 ml, 6,55^ommol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,054 g, 0,066^ommol) y dioxano (20 ml) a 80 °C durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se agitaron con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (4 ml) durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y después se trituró con metanol al 10 % en éter para proporcionar un sólido de color amarillo claro (0,56 g, 1,522^ommol, rendimiento del 69,7 %). EM (IEN) *m/z* 332,3 [M+1]⁺.

35 **B. 2-Amino-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol.** Se agitaron hidrocloreuro de 5-(4-amino-3-metoxifenil)-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,43 g, 1,169^ommol), diclorometano (10 ml) y tribromuro de boro 1 M (3,51 ml, 3,51^ommol en diclorometano) se agitaron a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se interrumpió con metanol y después se concentró. El residuo se trituró en acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar un sólido oscuro. EM (IEN) *m/z* 318,3 [M+1]⁺.

40 **C. 5-(2-((Metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se agitaron juntos ácido 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)acético (0,143 g, 0,756^ommol), trietilamina (0,316 ml, 2,269^ommol), hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0,574 g, 1,513^ommol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) durante 15 min. Después, se añadió 2-amino-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol a la reacción

(0,24 g, 0,756^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para proporcionar el producto deseado ya desprotegido. La reacción se concentró y después se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos). La mezcla de producto se concentró y después se trituró en la cantidad mínima de metanol y después se filtró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 0,040^ommol, rendimiento del 5,35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,65 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 6,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 6H). EM (IEN) *m/z* 371,4 [M+1]⁺.

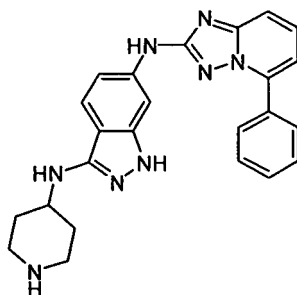
Ejemplo 59: *cis*-2-(4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol



A. 4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo. Se calentaron 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,1 g, 0,280^ommol), hidrocloreto de 4-aminociclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (0,076 g, 0,364^ommol), carbonato de cesio (0,274 g, 0,840^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,032 g, 0,056^ommol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,026 g, 0,028^ommol) y dioxano (5 ml) a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco (0,1 g, 0,223^ommol, rendimiento del 80 %). EM (IEN) *m/z* 448,3 [M+1]⁺.

B. *cis*-2-(4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol. Se disolvió 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (0,1 g, 0,223^ommol) en tetrahidrofurano (1 ml) y después se enfriaron a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,745 ml, 2,235^ommol, 3 M en éter dietílico) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó en HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 % y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones de producto se hicieron pasar a través de la columna de intercambio iónico y después se liberaron con amoníaco 2 M en metanol. El eluyente se concentró y después se trituró en hexanos para proporcionar un sólido de color blanco (0,045 g, 0,104^ommol, rendimiento del 46,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,12 (s, 1H), 7,89 (m, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (m, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,2 Hz, H), 4,16 (s, 1H), 3,97 (s a, 1H), 1,98 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,18-1,40 (m, 3H), 1,08 (s, 6H). EM (IEN) *m/z* 434,5 [M+1]⁺.

Ejemplo 60: *N*⁶-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-*N*³-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3,6-diamina



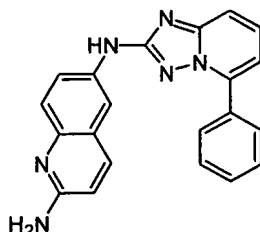
A. 2-Fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (300 mg, 1,43^ommol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (314 mg, 1,57^ommol), carbonato de cesio (928 mg, 2,86^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (240 mg, 0,28^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (324 mg, 0,56^ommol) en dioxano (10 ml) se calentó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (38 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,66 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,57 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 330,1 [M+1]⁺.

B. N^6 -(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una mezcla de 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocnitrilo (200 mg, 0,61 $^{\circ}$ mmol) e hidrato de hidrazina (0,10 ml) en *N*-butanol (4 ml) se agitó a 120 $^{\circ}$ C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar un N^6 -(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina (60 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 11,11 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s a, 2H); EM (IEN): m/z 341,9 [M+1] $^+$.

C. 4-(6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una mezcla de N^6 -(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina (350 mg, 1,02 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de ácido acético y metanol (1:20, 40 ml) se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,5 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}$ C y se añadió cianoborohidruro de sodio (130 mg, 2,01 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) y una HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 30-60 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el 4-(6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo deseado (70 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 525,1 [M+1] $^+$.

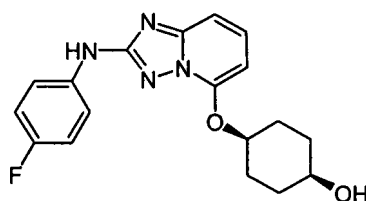
D. N^6 -(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)- N^3 -piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una solución 4-(6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,13 $^{\circ}$ mmol) en una solución de hidroclicuro metanólico (2 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar N^6 -(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)- N^3 -piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina en forma de una sal hidroclicuro (55 mg, rendimiento del 98 %). RMN 1 H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 12,84 (s a, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,16 (s a, 2H), 8,07 (m, 4H), 7,73 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,73 (m, 2H); EM (IEN): m/z 425,1 [M+1] $^+$.

Ejemplo 61: N^6 -(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2, 6-diamina



A. N^6 -(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina. Se preparó N^2 -(4-metoxi-bencil)- N^6 -(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina siguiendo el mismo procedimiento que para la preparación de 5-fenil-*N*-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a partir de 2-bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y N^2 -(4-metoxibencil)quinolin-2,6-diamina, usando *tert*-butóxido de potasio como base y calentando a 100 $^{\circ}$ C. Una solución de N^2 -(4-metoxi-bencil)- N^6 -(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina (40 mg, 0,085 $^{\circ}$ mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 $^{\circ}$ C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 31-61 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 10 min) para proporcionar N^6 -(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina (28 mg, rendimiento del 93 %), que se convirtió en una sal de hidroclicuro en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ (ppm) 8,22 (s, 1H), 8,16 (m, 4H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 5H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H); EM (IEN): m/z 353,1 [M+1] $^+$.

Ejemplo 62: *cis*-4-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol



A. 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 9,39 $^{\circ}$ mmol) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (20 ml). La suspensión de color blanco se agitó durante 5 minutos y se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió nitrato de sodio (1,943 g, 28,2 $^{\circ}$ mmol) en agua (9 ml) lentamente (se generó un gas de color marrón). Después que la adición se completara, la suspensión de color marrón se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 30 min y después se

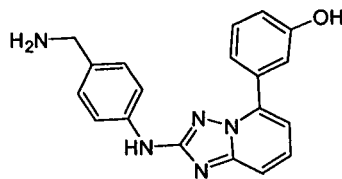
dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cobre (I) (2,69 g, 18,78^ommol) en solución de ácido bromhídrico al 48 % (10 ml) y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión de color negro. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio (100 ml, solución saturada) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,8 g, rendimiento del 69,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,70 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,42 7,53 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* 278,2 [M+1]⁺.

B. *cis*-2-Bromo-5-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de *cis*-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexanol (200 mg, 0,87^ommol) en N,N-dimetilformamina (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (52 mg, 1,31^ommol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 2,5-dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina (239 mg, 0,87^ommol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró, se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar *cis*-2-bromo-5-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (115 mg, rendimiento del 31,1 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,68 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 0,87 (s, 1H), 0,04 (s, 6H); EM (IEN): *m/z* 426,0 [M+1]⁺.

C. *cis*-5-(4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de *cis*-2-bromo-5-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (110 mg, 0,26^ommol), 4-fluoro-fenilamina (35 mg, 0,31^ommol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (30 mg, 0,052^ommol) y *terc*-butóxido de potasio (58 mg, 0,52^ommol) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24 mg, 0,026^ommol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de la concentración, el residuo se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar *cis*-5-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (110 mg, rendimiento del 93,2 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 457,3 [M+1]⁺.

D. *cis*-4-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol. Una solución de *cis*-5-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,22^ommol) en una solución de hidrocioruro metanólico (2 M, 20 ml) se agitó a 50 °C durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 30-60 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 10 min) para proporcionar *cis*-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocioruro (58 mg, rendimiento del 77,3 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ (ppm) 7,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,91 (m, 6H); EM (IEN): *m/z* 343,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 63: 3-(2-(4-(Aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin 5-il)fenol

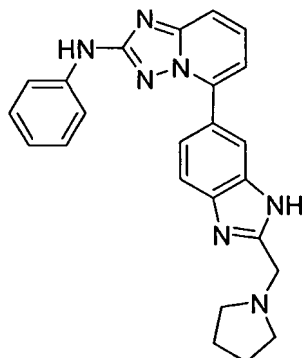


A. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. A una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (160 mg, 0,51^ommol) y ácido 3-hidroxifenilborónico (99 mg, 0,72^ommol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg, 0,05^ommol) y fosfato de potasio (0,5 ml, 2 M). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano) para proporcionar 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (60 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,537 (m, 6H), 7,27 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,85 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 328,1 [M+1]⁺.

B. 3-(2-(4-(Aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol. Una mezcla de 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (60 mg, 0,18^ommol) y Ni Raney (20 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocioruro (45 mg, rendimiento del 74 %) con una solución de hidrocioruro metanólico. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-

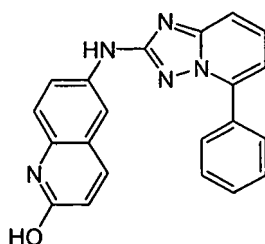
d6) δ (ppm) 9,78 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,91 (s, 2H); EM (IEN): m/z 332,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 64: N-Fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

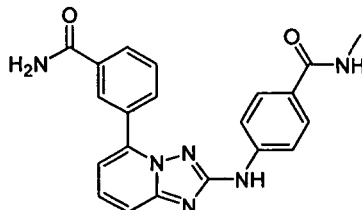


- 5 **A. Ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético.** Se agitaron juntos ácido 2-cloroacético (3,66 g, 38,7°mmol), hidróxido de sodio 1 M (77 ml, 77°mmol) y pirrolidina (3,20 ml, 38,7°mmol) a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró y el residuo se filtró con etanol caliente. El filtrado se concentró y después se trituró con acetato de etilo para proporcionar ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético (4,4 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 130,1 $[M+1]^+$.
- 10 **B. N-Fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se agitaron ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético (0,104 g, 0,806°mmol), hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (0,224 g, 0,591°mmol), trietilamina (0,225 ml, 1,612°mmol) y acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (0,17 g, 0,537°mmol) a la reacción y después se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Un sólido se retiró por filtración de la reacción y el filtrado se concentró. El residuo del filtrado se añadió con ácido trifluoroacético al 50 % en ácido acético glacial y después se calentaron en el microondas (200 °C, 20 min). La reacción se concentró y después se purificó en HPLC de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 5-40 % y agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones del producto se hicieron pasar a través de una columna Strata para retirar el ácido trifluoroacético. El producto básico se liberó de la columna con amoníaco 2 M en metanol para proporcionar N-Fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,027 g, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,63 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 7,4 Hz, 1,2, 1H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,53-2,62 (m, 4H), 1,76 (ddd, J = 6,4 Hz, 3,1, 2,9, 4H). EM (IEN) m/z 410,4 $[M+1]^+$.
- 15
- 20

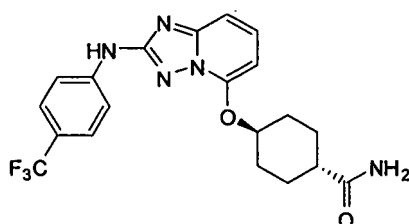
Ejemplo 65: 6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol



- 25 **A. 6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol.** Se sintetizó 2-metoxi-*N*-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 6-bromo-2-metoxi-quinolina de acuerdo con el procedimiento descrito para *N*,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 2-metoxi-*N*-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina (90 mg, 0,24°mmol) en ácido clorhídrico concentrado (12 M, 20 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar 6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol en forma de una sal de hidrocloreuro (66 mg, rendimiento al 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,62 (s a, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 6H), 7,21 (m, 2H), 6,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H); EM (IEN): m/z 354,0 $[M+1]^+$.
- 30

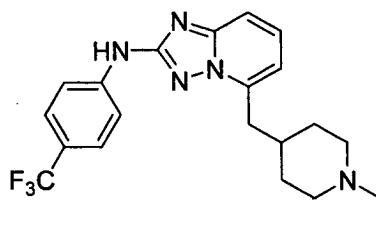
Ejemplo 66: 4-(5-(3-Carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida

A. 4-(5-(3-Carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (200 mg, 0,58^ommol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (102 mg, 0,69^ommol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,09^ommol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,625 ml, 1,3^ommol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se desgasificó tres veces y se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en dimetilsulfóxido (3 ml), seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (1,0 ml, 30 %) y carbonato de potasio (160 mg, 1,16^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se lavó con acetato de etilo y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (35-65 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 10 min) para proporcionar 4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto (45 mg, rendimiento del 20,0 %) mediante el uso de solución de hidrocloreto metanólico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 3,2 Hz, 3H); EM (IEN): m/z 387,16 [M+1]⁺.

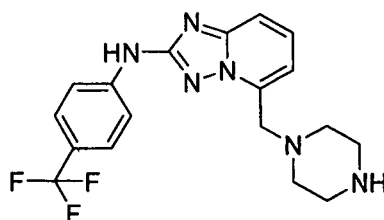
Ejemplo 67: *trans*-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida

A. Ácido *trans*-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxílico. Se sintetizó 4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo a partir de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo y 4-(trifluorometil)anilina siguiendo el procedimiento descrito para *cis*-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol. A una solución de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (10 mg, 0,022^ommol) en metanol (5 ml), se le añadió hidróxido de litio (5 mg, 0,2^ommol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar ácido *trans*-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxílico (6 mg, rendimiento del 70 %). EM (IEN): m/z 420,9 [M+1]⁺.

B. *trans*-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida. Una mezcla de ácido *trans*-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxílico (6 mg, 0,014^ommol), cloruro de amonio (1,5 mg, 0,03^ommol), hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]dimetil-amonio (11 mg, 0,03^ommol), N-metilmorfolina (2 mg, 0,02^ommol) en N,N-dimetilformamina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 75 % en éter de petróleo) para proporcionar *trans*-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida (3 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,53 (m, 4H); EM (IEN): m/z 420,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 68: 5-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

5 **A. 5-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se sintetizó 5-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a partir de 1-bencil-4-metilenpiperidina y 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina siguiendo el procedimiento descrito para N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se disolvió 5-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,165 g, 0,354^ommol) en etanol (30 ml) y se trató con una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (al 10 % peso). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Como solo se observó la conversión de trazas, se añadió una gota de ácido acético y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte del material de partida se convirtió en el compuesto del título contaminado con una pequeña cantidad de 5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 3 inyecciones, 10 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de resina de intercambio catiónico STRATA. El eluato se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío durante 5 h. Se aisló 5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,019 g, 0,047^ommol, rendimiento del 13,29 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,48-7,59 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,03 (d, J = 6,64 Hz, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,99 (s a, 1H), 1,78 (s a, 2H), 1,55 (s a, 2H), 1,33 (s a, 2H), 0,89-1,02 (m, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -59,9 ppm; EM (IEN): m/z 404,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 69: 5-(Piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

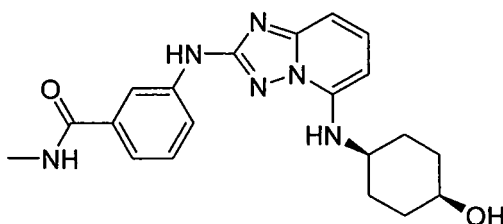
25 **2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído.** A una suspensión de bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,2 g, 0,560^ommol) en tetrahidrofurano (2,80 ml) (incoloro) a -78 °C se le añadió N-butil litio en hexanos (0,470 ml, 1,176^ommol, solución 2,5 M en hexanos) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante y se mantuvo a baja temperatura durante 1 h. Después, se añadió N,N-dimetilformamida pura (0,086 g, 1,176^ommol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se había completado y se inactivó a 0 °C con la adición de 1 ml de ácido acético y 10 ml de agua. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en unos pocos ml de acetato de etilo y se recogieron por filtración. Se recogió 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,13 g, 0,424^ommol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,58 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,87-8,05 (m, 3H), 7,72-7,84 (m, 1H), 35 7,53-7,70 (m, 3H).

B. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,150 g, 0,490^ommol) en dicloroetano (2,449 ml) se le añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,539^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de que se añadiera triacetoxiborohidruro de sodio (0,114 g, 0,539^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 5-100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,142 g, 0,298^ommol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se secó al vacío y se usó sin

purificación adicional. EM (IEN): m/z 477,1 $[M+1]^+$.

5 **C. 5-(Piperazin-1-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Una suspensión de 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,233 g, 0,490 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 1 inyección). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de resina de intercambio STRATA. Se recogió 5-(piperazin-1-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,066 g, 0,175 mmol, rendimiento del 35,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,34 (s a, 4H), 2,70-2,82 (m, 4H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -60,01 ppm; EM (IEN): m/z 377,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 70: cis-3-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida



15 **A. cis-4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol.** Se añadieron 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (4,15 g, 14,99 mmol), hidrocloreto de cis-4-aminociclohexanol (3,12 g, 20,58 mmol) y carbonato de potasio (4,93 g, 35,7 mmol) a un matraz de 200 ml. Se añadió DMSO (15 ml) y la reacción se puso en agitación fuerte en un baño de aceite a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (~ 50 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, después se filtró a través de una frita media para recoger el sólido de color blanquecino, que se secó al vacío a 60 °C durante 2 h para proporcionar el cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol deseado (4,0438 g, 13,00 mmol, rendimiento del 87 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,88 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 8,38$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,45-3,64 (m, 1H), 1,76-1,98 (m, 2H), 1,45-1,76 (m, 7H). EM (IEN) m/z 311,3 $[M+1]^+$.

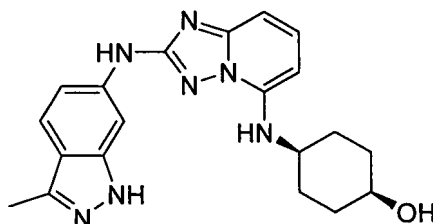
25 **B. cis-3-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo.** Se pesaron cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (976,7 mg, 3,14 mmol), 3-aminobenzoato de etilo (734,9 mg, 4,45 mmol), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (268,0 mg, 0,293 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (489,5 mg, 0,846 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (352 mg, 3,14 mmol) en un matraz de 25 ml. El matraz se tapó con un septo y se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano (4 ml) que recién se había desgasificado mediante burbujeo de nitrógeno durante 5 min mediante una jeringa y la reacción se puso a agitar fuerte en un baño de aceite a 95 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite usando THF, después se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano/metanol y se aplicó a una columna Biotage. La cromatografía ultrarrápida en metanol:diclorometano (0-7 %) proporcionó el cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo deseado (0,719 g, 1,818 mmol, rendimiento del 57,9 %). (IEN): m/z 396,2 $[M+1]^+$.

40 **C. Ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico.** Se trató cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo (0,719 g, 1,818 mmol) con tetrahidrofurano (5 ml) y solución de hidróxido de sodio 1,0 M (2,5 ml, 2,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, momento en el cual el análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida. Se añadió etanol (2 ml) y el calentamiento continuó durante 2 h adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y diclorometano y se lavó con solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa se acidificó con solución de fosfato de dihidrógeno de potasio al 10 %, se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico (299,4 mg, 0,815 mmol, rendimiento del 44,8 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,83 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,21 (d, $J = 6,59$ Hz, 1H), 7,41-7,67 (m, 4H), 6,86 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 1,59-2,07 (m, 15H). (IEN): m/z 368,5 $[M+1]^+$.

50 **D. cis-3-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida.** Se trataron ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico (299,4 mg, 0,815 mmol) e hidrocloreto de metilamina (357,6 mg, 5,30 mmol) con *N,N*-dimetilformamida (2 ml) en un vial de centelleo de 20 ml. Se añadió diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,15 mmol), seguida de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) (1,74 g, 4,58 mmol) y la reacción se agitó con fuerza en un bloque de aluminio a 50 °C. Después de 1 h la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y tetrahidrofurano

y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La muestra se disolvió en una cantidad mínima de DMSO:agua 1:1 y se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa (acetonitrilo al 0-100 %: agua con TFA al 0,1 %) el producto se aisló en forma de la base libre mediante disolución en acetato de etilo, lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio, después, filtración y concentración para proporcionar *cis*-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida (77,7 mg, 0,204°mmol, rendimiento del 25,06 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,66 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 7,19-7,54 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 6,08-6,30 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,63 (d, *J* = 7,69 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 4,12 Hz, 3H), 1,49-2,01 (m, 8H). (IEN): *m/z* 381,1 [M+1]⁺.

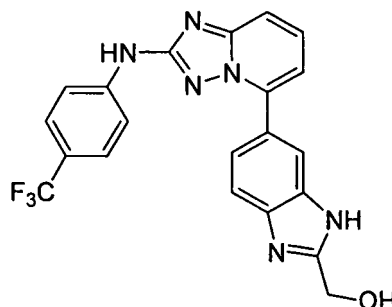
10 **Ejemplo 71: *cis*-4-(2-(3-Metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**



15 **A. *cis*-4-(2-(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol.** Una mezcla desgasificada de *cis*-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (160 mg, 0,5°mmol), 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (138 mg, 0,50°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (46 mg, 0,05°mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (57 mg, 0,1°mmol) y *tert*-butóxido de potasio (112 mg, 1,0°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-50 % en éter de petróleo) para proporcionar *cis*-4-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (180 mg, rendimiento del 72 %). EM (IEN): *m/z* 508,2 [M+1]⁺.

25 **B. *cis*-4-(2-(3-Metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol.** Una mezcla de *cis*-4-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (180 mg, 0,36°mmol) y una solución de hidrócloruro metanólico (2 M, 5 ml) se agitó a 55 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (17-43 %: Acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar *cis*-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (80 mg, rendimiento del 60 %) en forma de una sal de hidrócloruro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,00 (m, 8H); EM (IEN): *m/z* 377,1 [M+1]⁺.

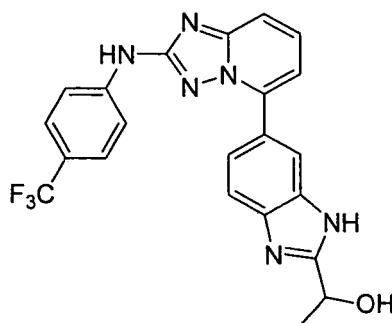
30 **Ejemplo 72: (6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**



35 **A. (6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol.** Se sintetizó 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina. Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina (250 mg, 0,65°mmol) y ácido 2-hidroxiacético (198 mg, 2,6°mmol) en ácido clorhídrico (4 N, 30 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min)

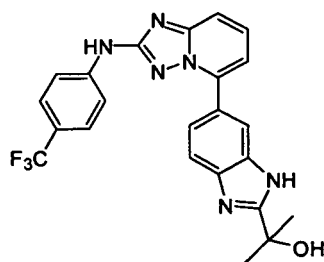
para proporcionar (6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto de (65 mg, rendimiento del 23,6 %) con una solución de hidrocloreto metanólico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,21 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,60 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 6,0, 1H), 5,07 (s, 2H); EM (IEN): *m/z* 425,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 73: 1-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



A. 1-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol. Se sintetizó 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina. Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina (700 mg, 1,82^ommol) y ácido 2-hidroxi-propanoico (328 mg, 3,65^ommol) en ácido clorhídrico (4 N, 30 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol (330 mg, rendimiento del 41,4 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (m, 3H), 5,42 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 439,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 74: 2-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol

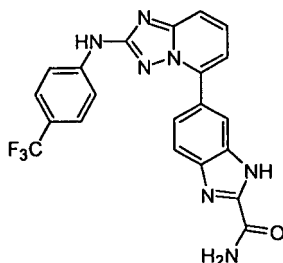


A. 1-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol. Una mezcla de 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol (200 mg, 0,457^ommol) y óxido de manganeso (IV) (398 mg, 4,57^ommol) en cloroformo (30 ml) se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol (100 mg, rendimiento del 50,3 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,66 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,76-7,59 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 437,1 [M+1]⁺.

B. 2-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol. Una mezcla de 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanol (100 mg, 0,23^ommol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, se añadieron bromuro de metilmagnesio (0,5 ml, 1,6 M en éter dietílico) y metil-litio (2,0 ml, 3,0 M en éter dietílico) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó

mediante TLC preparativa para proporcionar 2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol (28 mg, rendimiento del 26,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,74 (s, 6H); EM (IEN): *m/z* 453,1 [M+1]⁺.

5 **Ejemplo 75: 6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida**



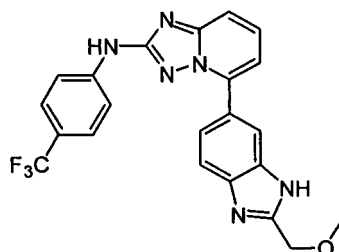
10 **A. 5-(2-(Triclorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.**

Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzeno-1,2-diamina (300 mg, 0,78°mmol) y tricloroacetato de metilo (165 mg, 0,94°mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(triclorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (380 mg, rendimiento del 95,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,74-7,59 (m, 4H), 7,30 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 511,0 [M+1]⁺.

20 **B. 6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonitrilo.** Una solución de 5-(2-(triclorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (380 mg, 0,745°mmol) en una solución de amoníaco metanólico (20 ml) se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonitrilo (300 mg, rendimiento del 96,1 %). EM (IEN): *m/z* 420,1 [M+1]⁺.

25 **C. 6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida.** Una mezcla de 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonitrilo (300 mg, 0,5°mmol), peróxido de hidrógeno (30 %, 1,0 ml) e hidróxido de sodio (40 mg, 1,0°mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 35-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida (65 mg, rendimiento del 29,7 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocioruro con solución de hidrocioruro metanólico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (m, 5H), 7,73 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 12 Hz, 1H); EM (IEN): *m/z* 438,1 [M+1]⁺.

30 **Ejemplo 76: 5-(2-(Metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

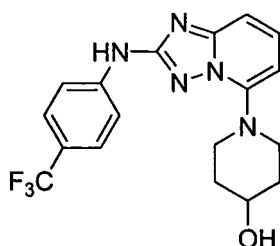


35 **A. 5-(2-(Metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.**

Se sintetizó 5-(2-(Clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina siguiendo un procedimiento análogo al que se usó para la preparación de 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (150 mg, 0,339°mmol) y metanolato de sodio (55 mg, 1,02°mmol) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó

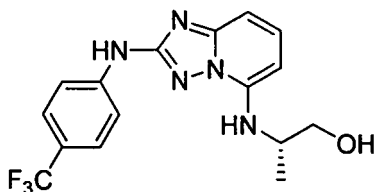
sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 25-55 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(2-(metoximetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (55 mg, rendimiento del 37 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,69 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 385,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 77: 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)piperidin-4-ol



A. 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)piperidin-4-ol. Se disolvieron 5-bromo-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,200 g, 0,549^ommol) y piperidin-4-ol (0,170 g, 1,680^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se agitaron a 80 °C durante 20 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (8 ml) y el precipitado de color blanco resultante se recogió y se lavó con agua (2 ml). El material se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100 % en hexano) para proporcionar el producto en forma de un sólido (0,152 g, rendimiento del 72 %) de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,08 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,74 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H), 3,71-3,85 (m, 3H), 3,10 (t, *J* = 9,59 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 11,08 Hz, 2H), 1,59-1,74 (m, 2H). EM (IEN) *m/z* 378,2 [M+1]⁺.

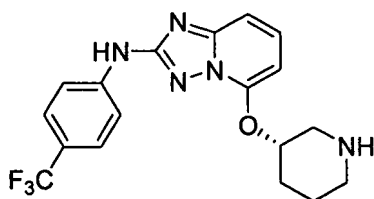
Ejemplo 78: (S)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)propan-1-ol



A. (S)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)propan-1-ol. Se suspendió 5-bromo-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,250 g, 0,700^ommol) en (S)-2-aminopropan-1-ol (3,0 ml, 38,5^ommol) y se agitaron a 110 °C durante 24 h. La solución de color naranja se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua (20 ml) y se trituró. El precipitado de color blanquecino resultante se recogió, se aclaró con agua (20 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 12 h para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (0,210 g, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,13 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,72 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,28 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 6,28-6,38 (m, 2H), 5,13 (t, *J* = 5,29 Hz, 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,46 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z* 352,2 [M+1]⁺.

Se preparó (R)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)propan-1-ol siguiendo el mismo procedimiento, usando (R)-2-aminopropan-1-ol como material de partida.

Ejemplo 79: (S)-5-(Piperidin-3-iloxi)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina



A. 3-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo. A una solución incolora transparente de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,262 g, 1,3^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,102 g, 2,52 mmol, al 60 % en aceite mineral) en porciones lentamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido de la

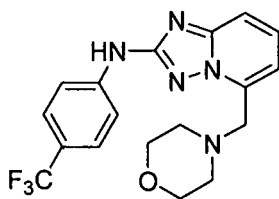
adición de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,300 g, 1,083 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,273 g, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm) 7,74 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,69 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,29 (d, *J* = 13,42 Hz, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,33 (s a, 2H), 0,91 (s a, 6H); EM (IEN) *m/z* 398,27 [M+1]⁺.

B. 3-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo. A una solución de 3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,270 g, 0,680 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4-(trifluorometil)anilina (0,219 g, 1,359 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,131 g, 1,359 mmol), (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,079 g, 0,136 mmol) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0,065 g, 0,071 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía (eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (0,280 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,29 (s a, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 1,88-2,09 (m, 1H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,21-1,40 (m, 4H), 0,82-0,99 (m, 6H); EM (IEN) *m/z* 478,48 [M+1]⁺.

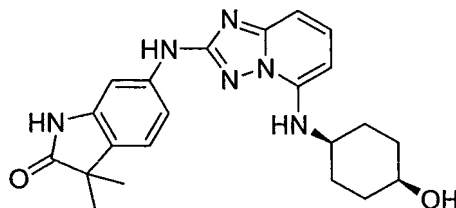
C. (S)-5-(Piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de color naranja transparente de 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,275 g, 0,576 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con amoníaco metanólico al 0-15 % en cloroformo) y las fracciones deseadas se hicieron pasar a través de una columna STRATA para obtener la base libre del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (pureza del 99,8 %, 0,176 g, rendimiento del 81 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,49 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,32 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,69 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 13,47 Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,69 (dd, *J* = 7,98, 12,23 Hz, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 378,36 [M+1]⁺.

Se preparó (R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina siguiendo el mismo procedimiento, usando 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo como material de partida.

Ejemplo 80: 5-(Morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

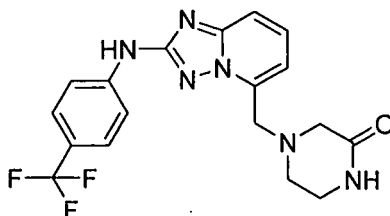


A. 5-(Morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución/suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 0,8400 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml), se le añadieron trifluoro(morfolinometil)borato de potasio (348 mg, 1,680 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24,3 mg, 0,042 mmol), acetato de paladio (II) (9,43 mg, 0,042 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (38 mg, 0,042 mmol) y carbonato de potasio (348 mg, 2,52 mmol) en atmósfera inerte. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min y después la reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante análisis por CLEM. Una vez que se consumió el material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de cartucho y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se volvió a disolver en sulfóxido de dimetilo y se purificó en HPLC semipreparativa (acetoneitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna Strata-X para retirar el ácido trifluoroacético, después, el metanol se evaporó al vacío. El sólido se secó al vacío. Se obtuvo 5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (20,7 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 6,53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,48-7,73 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 4,00 (s, 5H), 3,58-3,74 (m, 4H), 2,59 (d, *J* = 8,98 Hz, 4H). EM (IEN): *m/z* 378,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 81: cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

A. 6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo. Una mezcla desgasificada de *cis*-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (225 mg, 0,72^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (66 mg, 0,072^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (83 mg, 0,14^ommol), carbonato de cesio (476 mg, 1,45^ommol) y 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,72^ommol) en dioxano anhidro (5 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo (156 mg, rendimiento del 42,8 %). EM (IEN) *m/z* 507,3 [M+1]⁺.

B. *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo (156 mg, 0,31^ommol) en una solución de hidrócloruro metanólico (2 M, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (17-43 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar *cis*-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (80 mg, rendimiento del 64 %) en forma de una sal de hidrócloruro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 1,90 (m, 8H), 1,29 (s, 6H); EM (IEN): *m/z* 407,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 82: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona

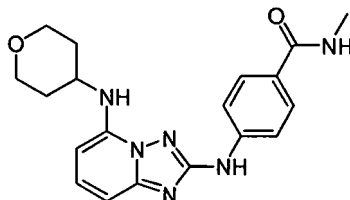
A. 2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído. A una solución/suspensión de 5-bromo-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,810 g, 2,268^ommol) en tetrahidrofurano (11,34 ml) (incoloro) a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-butil litio (1,905 ml, 4,76^ommol, solución 2,5 M en hexanos). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante y se mantuvo a baja temperatura durante 1 h. Después se le añadió *N,N*-dimetilformamida pura (0,369 ml, 4,76^ommol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La reacción se comprobó después de 1 h y se inactivó a 0 °C con la adición de 1,5 ml de ácido acético y agua (20 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Después, el residuo se suspendió en metanol y el precipitado de color amarillo brillante resultante se separó de una solución sobrenadante de color naranja. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente. Se aisló 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,558 g, 1,822^ommol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,58 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H), 7,93-8,01 (m, 3H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 3H).

B. (2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol. A una suspensión de 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (0,2 g, 0,653^ommol) en 1,2-dicloroetano (2,61 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,228 g, 1,077^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 5-50 % en hexanos. Se aisló (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,172 g, 0,558^ommol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,60-7,74 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,93 (d, 2H).

C. 5-(Bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,172 g, 0,558^ommol) en dioxano (1,006 ml) a 40 °C se le añadió tribromuro de fósforo (0,053 ml, 0,558^ommol). La reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 10-60 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 5-(bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,180 g, 0,485^ommol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,31 (s, 1H), 7,85-8,02 (m, 2H), 7,54-7,75 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -59,83 ppm.

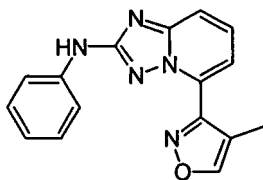
D. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una suspensión de 5-(bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,075 g, 0,202^ommol) en acetonitrilo (2,021 ml) se trató con piperazin-2-ona (0,061 g, 0,606^ommol) y carbonato de potasio (0,279 g, 2,021^ommol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se trituró en agua. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío durante la noche. Se recogió 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,075 g, 0,192^ommol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,89 (s a, 3H), 7,52-7,71 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,10-3,27 (m, 4H), 2,77 (s a, 2H); EM (IEN): *m/z* 391,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 83: N-metil-4-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida



A. N-metil-4-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. A una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (104 mg 0,30^ommol), acetato de tetrahidropiran-4-ilamina (96,6 mg 0,6^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil xanteno (35 mg, 0,06^ommol) y carbonato de cesio (390 mg, 1,2^ommol) en dioxano (3 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (27 mg 0,03^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 95 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-50 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar N-metil-4-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreuro (55 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,81 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 10,8 Hz, 2H), 3,88 (m, 1H); 3,53 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H); 1,83 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. N-(6-(5-Etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida. Se añadió N-clorosuccinimida (2 g, 0,015 mol) gota a gota a una solución de N-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida (3 g, 0,014^ommol) en dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, seguido de la adición de una mezcla de 1-etoxiprop-1-eno (5,8 g, 0,07 mol) y trietilamina (3,4 g, 0,035 mol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(6-(5-etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (2 g, rendimiento del 46,8 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,56 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM (IEN): *m/z* 306,1 [M+1]⁺.

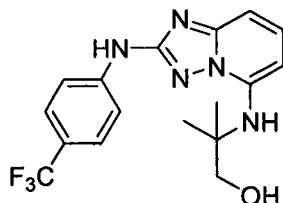
B. 6-(4-Metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina. Una mezcla de *N*-(6-(5-etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (1 g, 3,3°mmol) y ácido sulfúrico (33 mg, 0,33) en tolueno se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió, se basificó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo para proporcionar 6-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (400 mg, rendimiento del 69,2 %) en forma de un aceite. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 176,1 [M+1]⁺.

C. Intermedio A. Una solución de 6-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (400 mg, 2,28°mmol) y carbonisotiocianatidato de *O*-etilo (300 mg, 2,28 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un intermedio en forma de un sólido, que se usó directamente sin purificación adicional.

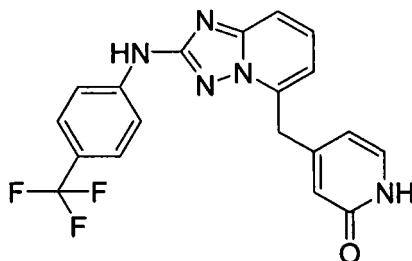
D. 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (800 mg, 11,42°mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (884 mg, 6,85°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1:1, 20 ml) se le añadió Intermedio A (699 mg, 2,28°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante la noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(3-il-4-metilisoxazol)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 51,0 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,78 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 1,85 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 216,1 [M+1]⁺.

E. 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 5-(4-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 1,16°mmol), yodo-benceno (238 mg, 1,16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (135 mg, 0,116°mmol) y *tert*-butóxido de sodio (135 mg, 1,38°mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (105 mg, 0,116°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (40-70 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 5-(4-metilisoxazol-3-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal hidrocloreto con solución de hidrocloreto metanólico en forma de un sólido (92 mg, rendimiento del 27,2 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,77 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 291,9 [M+1]⁺.

Ejemplo 85: 2-Metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol



A. 2-Metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol. A una solución/suspensión de 5-bromo-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 0,8400°mmol) en dioxano (7 ml) se le añadieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (74,9 mg, 0,840°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24,3 mg, 0,042°mmol), *tert*-butóxido de sodio (242 mg, 2,52°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (38 mg, 0,042°mmol) en atmósfera de nitrógeno burbujeado a través de la mezcla de reacción durante 5 min y después se calentó a 100 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante análisis por CLEM. Una vez que se consumió el material de partida la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de cartucho y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se volvió a disolver en sulfóxido de dimetilo y se purificó en HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna Strata-X para retirar el ácido trifluoroacético, después, el metanol se evaporó al vacío. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo 2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol (42 mg, 0,115°mmol, rendimiento del 13,68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,46-7,74 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 1,22 (s, 6H); RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -59,83 ppm. EM (IEN): *m/z* 366,2 [M+1]⁺.

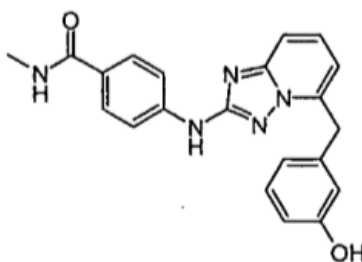
Ejemplo 86: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona

- 5 **2-Metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol.** La reacción se realizó en dos lotes de material de partida (0,397 g y 0,310 g) de acuerdo con el siguiente procedimiento y se recombino para el tratamiento y la purificación. Una suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,397 g, 1,111^ommol) en tetrahidrofurano seco (6,0 ml) se enfrió a -78 °C. Después, la mezcla se hizo reaccionar con *n*-butil litio (0,933 ml, 2,333^ommol, 2,5 M en hexanos). La reacción se agitó a baja temperatura durante 1 h. Después se añadió una solución de 2-metoxiisonicotinaldehído (0,32 g, 2,333^ommol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) gota a gota. La baja temperatura se mantuvo durante 2 h. Se comprobó después de 30 min y la reacción había progresado a una mezcla del producto deseado contaminado con material de partida deshalogenado. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage usando el siguiente gradiente: gradiente de 800 ml de acetato de etilo al 10-50 % en hexanos, después, de 1,100 l en acetato de etilo al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se recogió (2-metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,574 g, 1,382^ommol, rendimiento del 69,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,04 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 7,63 7,70 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,37 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 416,2 [M+1]⁺.
- 10
- 15
- 20 **5-(Cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** La reacción se realizó en dos lotes de material de partida (0,250 g y 0,324 g) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las mezclas de reacción en bruto se recombinaron y se usaron en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional. A una suspensión de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,324 g, 0,780^ommol) en cloroformo (3,90 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,153 ml, 2,090^ommol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y después a temperatura ambiente durante la noche. Fueron necesarios cloruro de tionilo (0,05 ml) y tiempo de reacción (5 h) adicionales para conducir la reacción a su finalización. La reacción se interrumpió con agua y se neutralizó con carbonato de sodio. Se obtuvo 5-(cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de un aceite de color amarillo sin purificar o caracterizar adicionalmente. EM (IEN): *m/z* 434,2 [M+1]⁺.
- 25
- 30 **5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se disolvió 5-(cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,442 g, 1,019^ommol) en ácido acético (3,90 ml) y se trató con polvo de cinc (0,333 g, 5,09^ommol). La mezcla se calentó a reflujo (117 °C) durante 1 h, dando como resultado una conversión en el producto deseado con desmetilación adicional a 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona. Aunque el calentamiento se mantuvo durante un total de 6 h, la mezcla se mantuvo igual. El calentamiento se detuvo. La reacción se diluyó con agua y se neutralizó con carbonato de sodio. Después, el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. No se intentó la purificación o la separación. Se usó 5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,307 g, 0,769^ommol, rendimiento del 75 %) contaminada con 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona tal cual en la etapa final. EM (IEN): *m/z* 400,3, 386,0 [M+1]⁺.
- 35
- 40
- 45 **4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona.** La conversión se realizó en dos lotes (0,215 g y 0,092 g) que se recombinaron antes del tratamiento y la purificación. A una suspensión de 5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,215 g, 0,538^ommol) en acetonitrilo (1,252 ml) se le añadieron cloruro de trimetilsililo (0,076 ml, 0,592^ommol) y yoduro de potasio (0,098 g, 0,592^ommol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción en bruto se inactivó con agua. Después de la recombinación de las mezclas de reacción, el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. Tras resuspender los extractos evaporados en acetato de etilo, se formó un sólido de color amarillo que se recogió por filtración y se lavó con metanol y agua. El producto se purificó adicionalmente por trituración en una mezcla 1:1 de dimetilsulfóxido y agua. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de metanol y agua y se secó durante la noche en un horno de vacío. Se recogió 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona (0,203 g, 0,527^ommol, rendimiento del 68,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
- 50

δ (ppm) 11,50 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,98$ Hz, 2H), 7,54-7,66 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 7,42$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 1,56, 6,64$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,08-6,16 (m, 1H), 4,30 (s, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 60,09; m/z 386,1 $[\text{M}+1]^+$. Un lote más pequeño contaminado con material de partida se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %), dando como resultado el aislamiento del producto deseado con un rendimiento del 40 %.

Como alternativa, el tratamiento puede modificarse como se indica a continuación: después de inactivar con agua, el acetonitrilo se retiró al vacío hasta que quedó aproximadamente 2/3 del volumen inicial. Se añadió éter metil terciario y la solución se lavó con tiosulfato de sodio. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua, éter metil terciario, metanol frío y acetonitrilo y se secaron al alto vacío para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 77 %.

Ejemplo 87: 4-(5-(3-Hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida

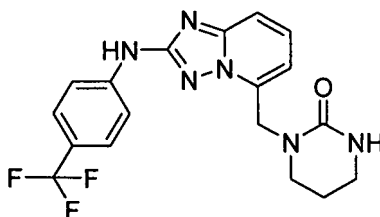


A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona. Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (1,17 g, 8 $^{\circ}$ mmol) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 480 mg, 12 $^{\circ}$ mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a 45 $^{\circ}\text{C}$. Se añadió 2,5-dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,1 g, 4 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 $^{\circ}\text{C}$ en 1 atmósfera de oxígeno durante 12 h, se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona (780 mg, rendimiento del 58,6 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

B. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol. Una mezcla de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona (660 mg, 2 $^{\circ}$ mmol), borohidruro de sodio (76 mg, 2 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio adicional (76 mg, 2 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano) para proporcionar (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol (522 mg, rendimiento del 78,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7,81 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

C. 2-Bromo-5-(3-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Una mezcla de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol (520 mg, 1,56 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de trietilsilano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 h. Cuando el análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo al 30 % en cloruro de dimetilo) para proporcionar 2-bromo-5-(3-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (300 mg, rendimiento del 60,6 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7,75 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

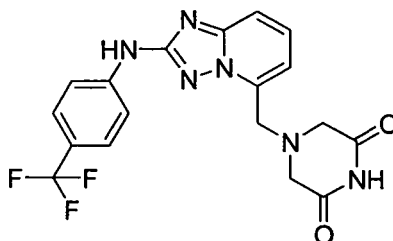
D. 4-(5-(3-Hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida. Una mezcla desgasificada de 2-bromo-5-(3-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0,63 $^{\circ}$ mmol), 4-amino-*N*-metilbenzamida (113 mg, 0,75 $^{\circ}$ mmol), tris(dibencilideno)paladio(0) (29 mg, 0,03 $^{\circ}$ mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (34 mg, 0,06 $^{\circ}$ mmol) y *tert*-butóxido de potasio (154 mg, 1,26 $^{\circ}$ mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 $^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-(3-hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida (80 mg, rendimiento del 32,6 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9,95 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H); EM (IEN): m/z 373,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 88: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2-(1H)-ona

5 **A. 5-(Azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Se trató (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (989,2 mg, 3,21°mmol) con dioxano (6 ml), después con difenilfosforil azida (1,40 ml, 6,48°mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,0 ml, 6,63°mmol). La reacción se agitó y se calentó suavemente en un bloque de aluminio a 55 °C durante 1 min, hasta que todo el sólido se disolvió, después se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 18 h la reacción se diluyó con acetato de etilo, agua y un poco de solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano para seis volúmenes de columna y después al 6-8 % para seis volúmenes de columna) para proporcionar 5-(azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,5473 g, 1,642°mmol, rendimiento del 51,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. (IEN): m/z 334,5 $[M+1]^+$.

15 **B. 5-(Aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** La 5-(azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,5473 g, 1,642°mmol) se trató con tetrahidrofurano (10 ml) y agua (0,30 ml, 16,65°mmol). Se añadió trifenilfosfina (1,1966 g, 4,56°mmol) y la reacción homogénea se calentó a 55 °C. Después de 3 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N y la capa acuosa se retiró. Después, la capa acuosa se hizo básica con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 4 veces con acetato de etilo:THF y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (303,1 mg, 0,986°mmol, rendimiento del 60,1 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H). (IEN): m/z 308,4 $[M+1]^+$.

25 **C. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona.** Se disolvió 5-(aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (109,1 mg, 0,355°mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió 1-cloro-3-isocianatopropano (0,060 ml, 0,585°mmol). Después de 10 min el análisis por CLEM mostró un pico fuerte para la urea, que todavía llevaba el cloruro. Se añadió hidruro de sodio (21,0 mg, 0,831°mmol, 95 %) a la suspensión lechosa, proporcionando una mezcla espesa. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 ml) para ayudar a la solubilización. Se añadió otra porción de hidruro de sodio (25,1 mg, 1,046°mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La muestra se disolvió en agua y acetonitrilo usando ácido trifluoroacético y después el material se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-100 %:agua con TFA al 0,1 %). El producto se aisló mediante disolución en acetato de etilo, lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio, después, filtración y concentración para proporcionar 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (72,8 mg, 0,186°mmol, rendimiento del 52,5 %) RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,66 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,93 (t, 2H). (IEN): m/z 391,7 $[M+1]^+$.

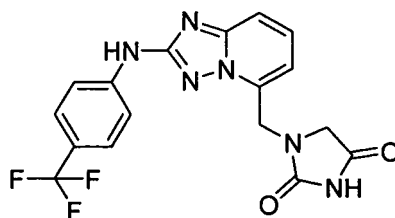
Ejemplo 89: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2,6-diona

40 **A. 2,2'-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilazanodiil)diacetato de dimetilo.** Se disolvió 5-(aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (146,9 mg, 0,478°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,86°mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Después se añadió bromoacetato de metilo (0,15 ml, 1,628°mmol) en una porción y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y

la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en amoníaco al 2-3 %-metanol saturado en diclorometano para proporcionar 2,2'-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilazanodil)diacetato de dimetilo (189,1 mg, 0,419^ommol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,71 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,41-7,55 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,71 (s, 6H). (IEN): *m/z* 452,4 [M+1]⁺.

B. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazina-2,6-diona. Se disolvió dimetil 2,2'-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilazanodil)diacetato de dimetilo (116,9 mg, 0,259^ommol) en formamida (4 ml, 0,259^ommol) en un tubo de presión, que se tapó y se colocó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 18 h la reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetoneitrilo al 0-100 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). El producto se aisló en forma de la base libre mediante la dilución de algunas de las fracciones con acetato de etilo, agua y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazina-2,6-diona (10,4 mg, 0,026^ommol, rendimiento del 9,93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 11,23 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,52-7,71 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 6,25 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,56 (s, 4H). (IEN): *m/z* 405,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 90: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona



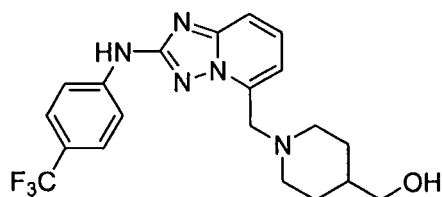
A. 2-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo. Se pesaron 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído (308,6 mg, 1,008^ommol), hidrocloreuro de aminoacetato de etilo (203,7 mg, 1,459^ommol) y acetato de potasio (128,1 mg, 1,305^ommol) en un vial. Se añadió metanol (2 ml) y el vial se calentó a 55 °C durante 2 min. Después, se añadió tetrahidrofurano (2 ml) para ayudar a la disolución y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (83 mg, 1,321^ommol) a la reacción provocando algo de desprendimiento de gas. Después de 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en gel de sílice para proporcionar el 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo deseado (0,2696 g, 0,685^ommol, rendimiento del 68,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,73 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 5,47, 2,73 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,29 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H). (IEN): *m/z* 394,4 [M+1]⁺.

B. 2-(1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo. Se disolvió 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo (237,7 mg, 0,604^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se añadió isocianatotrimetilsilano (0,12 ml, 0,903^ommol). Después de 18 h, el análisis por CLEM mostró que quedaba algo de material de partida. Se añadió otra porción de isocianatotrimetilsilano (0,06 ml, 0,604^ommol). Después de 3 h la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, usando algo de metanol y tetrahidrofurano para romper la emulsión. La solución orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (279,9 mg, 0,641^ommol, rendimiento del 106 %) en forma de un sólido en bruto que se llevó directamente a la siguiente reacción. (IEN): *m/z* 437,5 [M+1]⁺.

C. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona. Se disolvió 2-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (241,6 mg, 0,554^ommol) en etanol (2 ml) y se añadió hidruro de sodio (49,5 mg, 2,063^ommol) para proporcionar una solución de color amarillo. Puesto que el material de partida no se disolvió completamente, se añadió tetrahidrofurano (2 ml). Después de 3 h, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se retiró, usando algo de metanol para romper la emulsión y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido se volvió a disolver en dimetilsulfóxido y acetoneitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetoneitrilo al 20-100 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). El producto se aisló en forma de la base libre mediante disolución en acetato de etilo, lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio, después, filtración y concentración para proporcionar 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona (32,2 mg, 0,082^ommol, rendimiento del 14,90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 11,00 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,56-7,69 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 4,10 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,08 (s, 2H). (IEN):

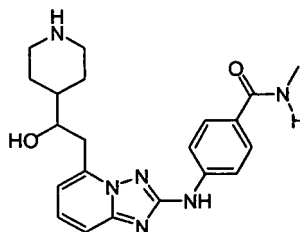
m/z 391,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 91: (1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol



5 **A. (1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol.** Se disolvió (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,2 g, 0,649 $^{\circ}$ mmol) en acetato de etilo (5 ml) y trietilamina (0,271 ml, 1,946 $^{\circ}$ mmol). Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,101 ml, 1,298 $^{\circ}$ mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió piperidin-4-ilmetanol (0,224 g, 1,946 $^{\circ}$ mmol) a la reacción y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró y después se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones de producto se
10 pasaron a través de la columna de intercambio iónico (Strata-XC) y se liberaron con amoniaco 2 M en metanol. La solución se concentró y se trituró con metanol al 5 % en acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco, (0,086 g, 0,212 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 32,7 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,27 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,39 (s a, 1H), 1,13-1,31 (m, 3H). EM (IEN) m/z 406,3 $[M+1]^+$.
15

Ejemplo 92: 4-(5-(2-Hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida



20 **A. 6-Metilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.** Una mezcla de 6-metilpiridin-2-amina (5 g, 46 $^{\circ}$ mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (20 g, 92 $^{\circ}$ mmol), trietilamina (9,3 g, 92 $^{\circ}$ mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (280 mg, 2,3 $^{\circ}$ mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo de (3 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ (ppm) 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
25

30 **B. 4-(2-(6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)acetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 4,8 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio en hexano (4,8 ml, 2,5 M) a -78 $^{\circ}C$ en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió de nuevo a -78 $^{\circ}C$. Una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 5,7 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a -78 $^{\circ}C$, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución de cloruro de amonio acuoso lentamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)acetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 420,1 $[M+1]^+$.
35

40 **C. 4-(2-(6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Una mezcla de 4-(2-(6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il))piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 0,9 $^{\circ}$ mmol) y borohidruro de sodio (69 mg, 1,8 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h. Se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(2-(6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 422,2 $[M+1]^+$.

D. 2-(6-Aminopiridin-2-il)-1-(piperidin-4-il)etanol. Una mezcla de 4-(2-(6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 g, 0,76°mmol) en solución de hidrocloreto metanólico (2 M, 5 ml) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 2-(6-amino-piridin-2-il)-1-piperidin-4-il-etanol (160 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido.

5 **E. 4-(2-(6-Aminopiridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Una mezcla de metil 2-(6-aminopiridin-2-il)-1-(piperidin-4-il)etanol (160 mg, 0,72°mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (158 mg, 0,72°mmol) y trietilamina (145 mg, 1,44°mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto en
10 bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 322,1 $[M+1]^+$.

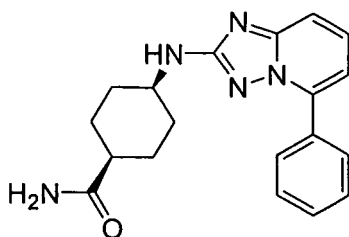
15 **F. 4-(2-(6-(3-(Etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Una mezcla de 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,68°mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (89 mg, 0,68°mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró para proporcionar 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (309 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **G. 4-(2-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (236 mg, 3,4°mmol) y *N,N*-dietilisopropil-amina (263 mg, 2,0°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (20 ml, v/v, 1:1) se le añadió 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (309 mg, 0,68°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 5 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera,
25 se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 362,1 $[M+1]^+$.

30 **H. 4-(1-Hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Una mezcla desgasificada de 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-hidroxietyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,36°mmol), 4-yodo-*N*-metilbenzamida (113 mg, 0,43°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0,02°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21 mg, 0,044°mmol) y carbonato de cesio (140 mg, 0,43°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó
35 mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetronitrilo al 23-43 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar 4-(1-hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una sal de ácido trifluoroacético (40 mg, rendimiento del 19 %). EM (IEN): m/z 495,1 $[M+1]^+$.

40 **I. 4-(5-(2-Hidroxi-2-(piperidin-4-il)etyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida.** Una mezcla de 4-(1-hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etyl)piperidin-1-carboxilato de metilo (40 mg, 0,08°mmol) sal de ácido trifluoroacético en solución de hidrocloreto metanólico (2 M, 50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-il)etyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida (20 mg, rendimiento del 64 %) en forma de una sal de hidrocloreto. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,23 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,73 (m, 2H); EM (IEN): m/z 394,9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 93: *cis*-4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida



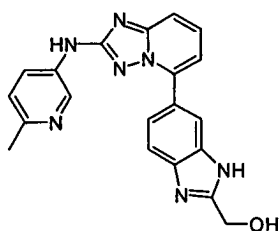
50 **A. 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo.** Una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,500 g, 2,378°mmol) en 1,2-dicloroetano (9,51 ml) a temperatura ambiente se trató con 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,607 g, 3,57°mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,00 g,

4,76°mmol), así como ácido acético (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Como todavía había materiales de partida sin reaccionar presentes, se usaron reactivos adicionales y la agitación prosiguió durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en hexanos). Se usó 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (0,5 g, 1,372°mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de una mezcla de diastereómeros en la etapa de hidrólisis posterior. EM (IEN) m/z 365 $[M+1]^+$.

B. Ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxílico. Se suspendió 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (0,5 g, 1,372°mmol) en una solución acuosa 3,0 M de HCl (10 ml) y se calentaron a 60 °C. Después de 2 h, la reacción se completó y los disolventes se retiraron a presión reducida. Se usó ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxílico en bruto (0,462 g, 1,372°mmol) sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 337 $[M+1]^+$.

C. *cis*-4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida. A temperatura ambiente, se disolvió ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxílico (0,462 g, 1,372°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,49 ml) y se trataron con 4-metilmorfolina (0,208 g, 2,058°mmol), cloruro de amonio (0,110 g, 2,058°mmol) y hexafluorofosfato(V) de (1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,910 g, 2,058°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en acetato de etilo). La separación completa de los 2 diastereómeros se efectuó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 10-50% + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 30 min, 3 inyecciones). Las fracciones correspondientes se recogieron y se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. El componente más polar se recogió en forma de un sólido, por filtración después de la retirada del acetonitrilo a presión reducida. El sólido se lavó con agua hasta que el pH del lavado se volvió neutro. El material se aisló (0,015 g) en forma de un sólido de color blanco (pureza del 99,8 %) asociado al isómero *cis* basándose en su espectro de RMN de protón. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,95-7,99 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,7,1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,17 a 2,27 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 1H), 1,27-1,38 (m, 1H). El componente menos polar se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad proporcionando 0,033 g de material asociado al isómero *trans* (pureza del 98,9 %) en base a su espectro de RMN de protón. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,93-7,99 (m, 2H), 7,48-7,60 (m, 4H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,82-1,99 (m, 4H), 1,64-1,78 (m, 4H); EM (IEN) m/z 336 $[M+1]^+$.

Ejemplo 94: (6-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol



A. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina. Una mezcla desgasificada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2 g, 7,28°mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,3 g, 8,74°mmol), carbonato de sodio (1,53 g, 14,4°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (534 mg, 0,728°mmol) en una mezcla de dioxano y agua (v/v, 3:1, 28 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina (1,38 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 333,8 $[M+1]^+$.

B. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina (1,2 g, 3,6°mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,96 g, 9°mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (144 mg, 1,08°mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo (1,4 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): m/z 433,8 $[M+1]^+$.

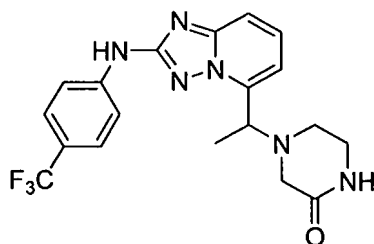
5 **C. 4-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo.** Una solución desgasificada de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo (440 mg, 0,81°mmol), 6-metilpiridin-3-amina (105 mg, 0,93°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (75 mg, 0,081°mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (92 mg, 0,162°mmol) y *terc*-butóxido de potasio (198 mg, 1,62°mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (v/v, 1:1, 20 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-100 % en éter de petróleo) para proporcionar el 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo (310 mg, rendimiento del 77 %). EM (IEN): m/z 462,1 [M+1]⁺.

15 **D. 5-(4-Amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una solución de 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo (310 mg, 0,67°mmol) en una solución de hidrócloruro metanólico (20 ml, 2 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se basificó mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio a pH = 8. La solución se extrajo con acetato de etilo tres veces y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida, se obtuvo 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (190 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 362,1 [M+1]⁺.

20 **E. 4-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bencono-1,2-diamina.** Una mezcla de 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0,513°mmol), polvo de cinc (334 mg, 5,13°mmol) y cloruro de amonio (277 mg, 5,13°mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bencono-1,2-diamina (158 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 332,1 [M+1]⁺.

30 **F. (6-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol.** Una mezcla de 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bencono-1,2-diamina (158 mg, 0,48°mmol) y ácido hidroxiaético (145 mg, 1,92°mmol) en ácido clorhídrico 4 N (30 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 7-37 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar (6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrócloruro (116 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 9,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,71 (s, 3H); EM (IEN): m/z 372,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 95: 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona



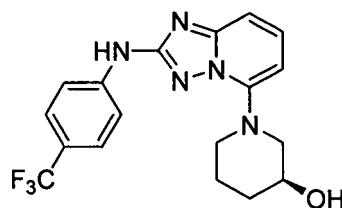
40 **A. 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol.** Una suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,0 g, 2,80°mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-butil litio en hexanos (2,352 ml, 5,88°mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción de color marrón rojizo se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió acetaldehído (0,123 g, 0,16 ml, 2,80°mmol) puro a la reacción a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo seco se retiró y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (1,5 ml) en agua (20 ml), se vertió en agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol en forma de un sólido de color de ante (0,384 g, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,21 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,49 Hz, 2H), 7,62-7,70 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 4,59 Hz, 1H), 5,33 (quin, *J* = 5,87 Hz, 1H), 1,54 (d, 3H)

10,21 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,49$ Hz, 2H), 7,62-7,70 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,17$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 4,59$ Hz, 1H), 5,33 (quin, $J = 5,87$ Hz, 1H), 1,54 (d, 3H); EM (IEN) m/z 323,29 $[M+1]^+$.

5 **B. 5-(1-Bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** A una solución de 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol (0,374 g, 1,160 $^{\circ}$ mmol) en dioxano (20 ml), se le añadió tribromuro de fósforo (0,328 ml, 3,48 $^{\circ}$ mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 $^{\circ}$ C durante 22 h. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 5-(1-bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de un sólido brillante (0,407 g, rendimiento del 91 %) de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7,39 (dd, $J = 1,76, 6,93$ Hz, 1H), 5,94 (c, $J = 6,98$ Hz, 1H), 2,21 (d, 3H); EM (IEN) m/z 385/387 $[M]^+$ y $[M+2]^+$.

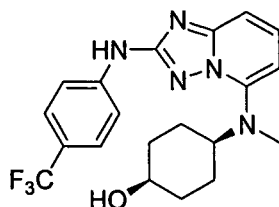
15 **C. 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona.** Una suspensión de color amarillo de 5-(1-bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,150 g, 0,389 mmol), piperazin-2-ona (0,117 g, 1,168 mmol) y carbonato de potasio (0,538 g, 3,89 $^{\circ}$ mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción como se indicó mediante análisis por CLEM la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo que se trató con agua (8 ml) y se sometió a ultrasonidos. El precipitado de color amarillo pálido resultante se recogió, se lavó con agua (2 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (pureza del 96,8 %, 0,135 g, rendimiento del 86 %). RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,54-7,69 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 7,13$ Hz, 1H), 4,57 (c, $J = 6,36$ Hz, 1H), 3,02-3,26 (m, 4H), 2,68 (s a, 2H), 1,47 (d, 3H); EM (IEN) m/z 405,39 $[M+1]^+$.

Ejemplo 96: (S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol



25 **A. (S)-1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol.** Se suspendieron 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,250 g, 0,700 $^{\circ}$ mmol) e hidrocloreto de (S)-piperidin-3-ol (0,193 g, 1,400 $^{\circ}$ mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml), se trataron con diisopropiletilamina (0,403 ml, 2,310 $^{\circ}$ mmol) y se agitaron a 80 $^{\circ}$ C durante 2 días. La solución de color marrón se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar un aceite de color marrón que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). El ácido trifluoroacético se retiró usando un cartucho Strata para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,077 g, rendimiento del 29 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,08 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,81, 8,54$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 0,93, 8,64$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 0,95, 7,78$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 4,69$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 3,64, 11,88$ Hz, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 9,05, 11,01$ Hz, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 1H). EM (IEN) m/z 378,2 $[M+1]^+$.

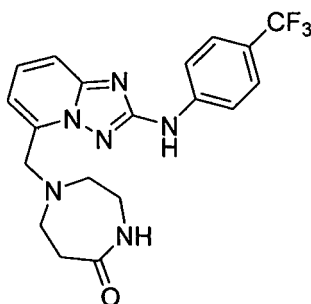
Ejemplo 97: cis-4-(Metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol



40 **A. cis-4-(Metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol.** A una solución/suspensión de cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (70 mg, 0,179 $^{\circ}$ mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (14,31 mg, 0,358 $^{\circ}$ mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió yodometano (0,012 ml, 0,197 $^{\circ}$ mmol). La reacción se agitó durante la noche, después, se comprobó mediante CL/EM. Además del producto deseado, se observó un subproducto (cis-N $^{\circ}$ -(4-metoxiciclohexil)-N $^{\circ}$ -metil-N 2 -(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina). La reacción se filtró a través de un filtro de cartucho y el producto en bruto se purificó en HPLC Dionex (acetonitrilo al 30-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 35 min). Las fracciones que

contenían el producto se cargaron en una columna Strata-X para retirar el ácido trifluoroacético, después, el metanol se evaporó al vacío. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente. Se aisló *cis*-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol (10 mg, 0,025^ommol, rendimiento del 13,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,90 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,24 (t, *J* = 9,18 Hz, 2H), 4,48 (s a, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,35 (s a, 4H), 3,15 (s a, 1H), 2,07 (s a, 1H), 1,78-1,98 (m, 3H), 1,42-1,78 (m, 6H); EM (IEN): *m/z* 406,2 [M+1]⁺.

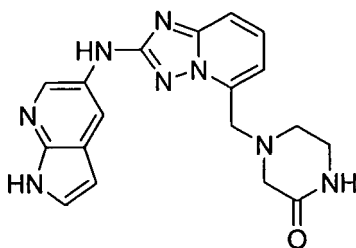
Ejemplo 98: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona



A. Metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo. Una suspensión de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (150 mg, 0,487^ommol), en dicloroetano (3 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,113 ml, 1,460^ommol) y trietilamina (0,203 ml, 1,460^ommol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora y se controló mediante TLC. Tras el consumo del material de partida, el disolvente se retiró al vacío y el metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo en bruto (188 mg, 0,487^ommol, rendimiento del 100 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación.

B. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona. A una suspensión de metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo (125 mg, 0,324^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió 1,4-diazepan-5-ona (73,9 mg, 0,647^ommol) seguida de carbonato de potasio (334,65 mg, 2,425^ommol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante tres horas y se analizó mediante CL/EM. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 min). Se obtuvo 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona (96,5 mg, 0,239^ommol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,47-7,76 (m, 6H), 7,14 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 3,98-4,24 (m, 2H), 3,14-3,26 (m, 3H), 2,68-2,80 (m, 5H). EM (IEN): *m/z* 420,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 99: 4-((2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. *N,N*-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina. Se calentaron 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,2 g, 10,33^ommol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,27 ml, 22,72^ommol), 4-(dimetilamino)piridina (0,126 g, 1,033^ommol) y acetonitrilo (5 ml) a 60 °C durante 1 h. La reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 % en hexanos) para proporcionar *N,N*-di-*tert*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3 g, 7,26^ommol, rendimiento del 70,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,87-7,95 (m, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 1,42 (s, 18H); EM (IEN) *m/z* 415,2 [M+2]⁺.

B. *N,N*-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se combinaron *N,N*-di-*tert*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,66 g, 4,02^ommol), tributil(vinil)estano (2,55 g, 8,03^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,368 g, 0,402^ommol), tri-*o*-tolilfosfina (0,245 g, 0,803^ommol), trietilamina (1,680 ml, 12,05^ommol) y *N,N*-dimetilformamida (6 ml) en un matraz de 50 ml de fondo redondo con una barra de agitación. La atmósfera en el vial se retiró y se reemplazó por gas nitrógeno tres veces. La mezcla

resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 45 min. La mezcla de color negro resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 5-100 % en hexano) para proporcionar *N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina impura en forma de un sólido de color amarillo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z* 361,2 [M+1]⁺.

5 **C. *N,N*-Di-*terc*-butoxicarbonil-5-hidroximetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Se añadió tetróxido de osmio (al 2,5 % en *terc*-butanol) (1,209 ml, 0,092°mmol) a una mezcla agitada de *N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (1,66 g, 4,61°mmol) y peryodato de sodio (2,364 g, 11,05°mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), *terc*-butanol (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla resultante se tapó y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y agua y se agitó en un embudo de
10 decantación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio (0,261 g, 6,91°mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 25 min. La mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó usando
15 cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 10-90 % en hexano) para proporcionar *N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil-5-hidroximetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,656 g, 1,800°mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido espumoso incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7,74-7,82 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 5,90 (s a, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,41 (s, 18H); EM (IEN) *m/z* 225 [M+1]⁺.

20 **D. *N,N*-Di-*terc*-butoxicarbonil-5-((3-oxopiperazinilo)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.** Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,374 g, 2,147°mmol) a una solución agitada de *N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil-5-hidroximetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,652 g, 1,789°mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,935 ml, 5,37°mmol) en diclorometano (15 ml). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min y después se añadió piperazin-2-ona (0,269 g, 2,68°mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 50 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h. La mezcla
25 resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,764 g, 1,711°mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7,71-7,83 (m, 3H), 7,31 (dd, *J* = 1,37, 6,83 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,47 Hz, 2H), 1,40 (s, 18H); EM (IEN) *m/z* 447,3 [M+1]⁺.

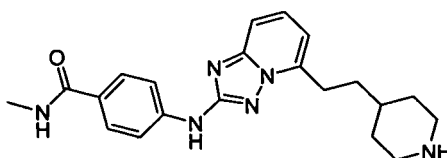
30 **E. 4-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Se añadió ácido trifluoroacético (2,55 ml, 33,1°mmol) a una solución agitada de *N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil-5-(metil(3-oxopiperazinilo))-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,740 g, 1,657°mmol) en diclorometano (18,5 ml). La solución resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se cargó en dos columnas de intercambio iónico de 5 g Strata X-C de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con acetonitrilo, agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 10 % en metanol. El
35 producto salió con el hidróxido de amonio al 10 % en eluyente de metanol. El hidróxido de amonio al 10 % en eluyente de metanol de ambas ejecuciones se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,406 g, 1,649°mmol, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7,82 (s a, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,42, 8,59 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,71 (t, 2H); EM (IEN) *m/z* 247,3 [M+1]⁺.

40 **F. 4-((2-(1-Tosil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,019 g, 0,020°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,023 g, 0,041°mmol) en 1,4-dioxano (1,25 ml) se añadió a 5-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (0,086 g, 0,244°mmol), 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,050 g, 0,203°mmol) y carbonato de cesio (0,265 g, 0,812°mmol) en un vial de 1 dram con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el
45 aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2 h 20 min. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 34 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata XC de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un
50 evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,062 g, 0,116°mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,77-7,88 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,90 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,13-3,27 (m, 4H), 2,77 (s a, 2H),
55 2,34 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* 517,1 [M+1]⁺.

60 **G. 4-((2-(1H-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Se añadió hidruro de sodio (0,027 g, 1,142°mmol) a una mezcla agitada de 4-((2-(1-tosil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,059 g, 0,114°mmol) y metilamina (1,142 ml, 2,284°mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla turbia resultante se calentó a 40 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, después a 55 °C durante 18 h, después a 70 °C durante 5 h. Se añadieron metanol (1 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) para mejorar la solubilidad del material de partida. La mezcla turbia resultante se calentó a 70 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno

durante 1 h. La solución de color amarillo transparente resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (0,088 ml, 1,142°mmol). La mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-40 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 34 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,019 g, 0,052°mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,42 (s a, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 2,73 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,40 (s a, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,23 (s a, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,78 (t, 2H); EM (IEN) *m/z* 363,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 100: N-Metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida



A. 4-(2-(6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfonilo)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,95°mmol) y trietilamina (191 mg, 1,9°mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (130 mg, 1,14°mmol) en baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (10 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfonilo)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN): *m/z* 500,3 [M+1]⁺.

B. 4-(2-(6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de hidruro de sodio (51 mg, 1,26°mmol) en isopropanol (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfonilo)etil)piperidin-1 carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 0,84°mmol) en isopropanol (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 30 min a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite. EM (IEN): *m/z* 404,1 [M+1]⁺.

C. 4-(2-(6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,74°mmol) y paladio sobre carbono activado (al 10 % p/p, 50 mg) en metanol (5 ml) se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, rendimiento del 83 %). EM (IEN): *m/z* 406,0 [M+1]⁺.

D. 6-(2-(Piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina. Una solución de 4-(2-(6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,61°mmol) en solución de hidrocioruro metanólico (2 M, 5 ml) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 6-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. 4-(2-(6-Aminopiridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina (126 mg, 0,61°mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (132 mg, 0,61°mmol) y trietilamina (123 mg, 1,22°mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,38 (s, 10H), 1,08 (m, 2H).

F. 4-(2-(6-(3-(Etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,49°mmol) y carbonisotiocianatido de *O*-etilo (64 mg, 0,49°mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se evaporó para proporcionar 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (213 mg,

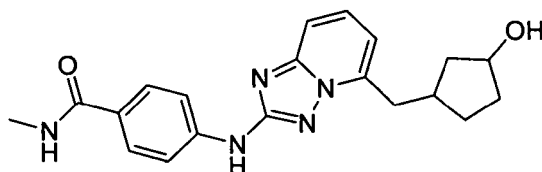
rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

G. 4-(2-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de N,N-dietilisopropilamina (189 mg, 1,4°mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (169 mg, 2,4°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (10 ml, 1:1) se le añadió 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (213 mg, 0,49°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 5 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 346,0 $[M+1]^+$.

H. 4-(2-(2-(4-(Metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla desgasificada de 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,36°mmol), 4-yodo-*N*-metilbenzamida (113 mg, 0,43°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0,02°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21 mg, 0,044°mmol) y carbonato de cesio (87 mg, 0,72°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 50-72 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar 4-(2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z 479,0 $[M+1]^+$.

I. *N*-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una solución de 4-(2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,12°mmol) en una solución de hidrocloruro metanólico (2 M, 5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con éter etílico para proporcionar *N*-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida (23 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,81 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,50 (m, 2H); EM (IEN): m/z 379,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 101: 4-(5-(3-Hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida



A. 6-((3-Oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,25 g, 6,01°mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (6,00 ml, 2,5 M) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de ciclopent-2-enona (591 mg, 7,21°mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió solución de cloruro de amonio acuoso lentamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-((3-oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (750 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

B. 6-((3-hidroxiciclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 6-((3-oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (700 mg, 2,41°mmol) y borohidruro de sodio (183 mg, 4,83°mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-((3-hidroxiciclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (580 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,42 (m, 1H).

C. 3-((6-Aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol. Una solución de 6-((3-hidroxiciclopentil)metilo)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (570 mg, 1,95°mmol) en solución de hidrocioruro metanólico (2 M, 10 ml) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 3-((6-aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol (350 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite.

5 **D. Intermedio A.** Una mezcla de 3-((6-aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol (350 mg, 1,82°mmol) y carbonisotiocianatidato de O-etilo (263 mg, 2,00°mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un intermedio (500 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

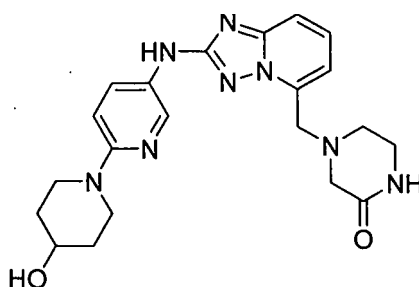
10 **E. 3-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol.** A una solución de *N,N*-dietilisopropilamina (704 mg, 5,46°mmol) e hidrocioruro de hidroxilamina (628 mg, 9,1°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (10 ml, 1:1) se le añadió intermedio A (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 70 °C durante 5 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 3-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol (300 mg, rendimiento del 71 % para dos etapas) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,52 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,33-3,05 (m, 2H), 2,85-2,56 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,40-1,32 (m, 1H).

15 **F. 4-(5-((3-Hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida.** Una mezcla desgasificada de 3-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol (280 mg, 1,2°mmol), 4-yodo-*N*-metilbenzamida (473 mg, 1,81°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (110 mg, 0,12°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (140 mg, 0,24°mmol) y carbonato de cesio (784 mg, 2,41°mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 44-74 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 20 min) para proporcionar 4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético. Después de la cromatografía de súper fluidos quiral preparativa (eluyendo con CO₂ supercrítico:alcohol isopropílico 55:45 a 50 ml/min, columna AD 250°mm * 20°mm, 10 um) se obtuvieron dos diastereómeros:

20 diastereómero 1 (20 mg, en forma de sal de hidrocioruro): RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,82 (m, 4H), 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,20 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 366,1 [M+1]⁺; y

25 diastereómero 2 (15 mg, en forma de sal de hidrocioruro): RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 3,41-3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H); EM (IEN): *m/z* 366,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 102: 4-((2-(6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



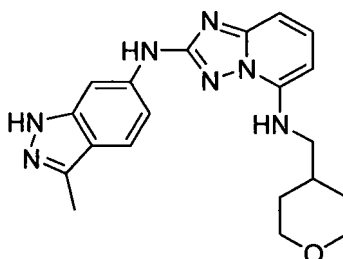
30 **A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol.** Una mezcla agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,504 g, 1,820°mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas en atmósfera de nitrógeno hasta que la mayoría de los sólidos se disolvieron. La mezcla de color amarillo claro resultante se enfrió con un baño de acetona-hielo seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *n*-butil-litio (1,194 ml, 1,911°mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota lentamente mediante una jeringa. Durante la adición, la reacción se volvió de color amarillo más y más oscuro y después se volvió de color marrón rojizo. Después de 10 minutos, se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,410 ml, 18,20°mmol). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante 15 min. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de color marrón rojizo resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, se agitó en un embudo de decantación y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía

ultrarrápida (Biotage) (metanol al 0-15 % en diclorometano) para proporcionar un sólido de color marrón rojizo impuro. EM (IEN) m/z 257,9 $[M]^+$, 259,7 $[M+2]^+$. Una mezcla agitada de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbaldehído impuro (0,233 g, 1,031 $^{\circ}$ mmol) en etanol (12 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución resultante se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio (0,047 g, 1,237 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de color naranja resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Biotage) (acetonitrilo al 10 a 100 % en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,092 g, 0,403 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 22 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco con un poco de impureza de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,70-7,85 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,90 (s, 2H); EM (IEN) m/z 228,0 $[M]^+$, 229,9 $[M+2]^+$.

B. 4-((2-Bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,083 g, 0,479 $^{\circ}$ mmol) a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,095 g, 0,417 $^{\circ}$ mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,218 ml, 1,250 $^{\circ}$ mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml). La solución de color amarillo transparente resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 min se añadió más anhídrido metanosulfónico (18 mg, 0,103 $^{\circ}$ mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se añadió piperazin-2-ona (0,092 g, 0,916 $^{\circ}$ mmol) y la solución de color amarillo transparente resultante se selló y se agitó a 50 °C durante 3,5 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (metanol al 0-15 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,121 g, 0,390 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco con un poco de impureza de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,84 (s a, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,69-2,79 (m, 2H); EM (IEN) m/z 310,0 $[M]^+$, 311,8 $[M+2]^+$.

C. 4-((2-(6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,035 g, 0,038 $^{\circ}$ mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,044 g, 0,075 $^{\circ}$ mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que se disolvió la mayor parte de los sólidos y después se añadió a 6-(4-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (0,122 g, 0,396 $^{\circ}$ mmol), 4-((2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,117 g, 0,377 $^{\circ}$ mmol) y carbonato de cesio finamente molido (0,504 g, 1,547 $^{\circ}$ mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 3,5 h. Mientras aún estaba caliente, la mezcla de color verde resultante se diluyó con sulfóxido de dimetilo y metanol, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en sulfóxido de dimetilo caliente y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata XC de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C. Se añadió HCl 6 M en agua (0,206 ml, 1,239 $^{\circ}$ mmol) a una mezcla agitada de los sólidos anteriores en etanol (10 ml) a 40 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 40 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 min y después a 50 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se recogieron sólidos finos por filtración al vacío a través de un filtro de pipeta, se lavaron con metanol y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,132 g, 0,288 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 97 % en forma de la sal de hidrocloreuro) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 y D_2O) δ (ppm) 8,52 (d, $J = 2,73$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,73, 10,15$ Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 9,76$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 1,37, 6,83$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,82 (dt, $J = 4,25, 8,30$ Hz, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,22-3,41 (m, 6H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 2H); EM (IEN) m/z 423,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 103: N^2 -(3-metil-1*H*-indazol-6-il)- N^5 -((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina



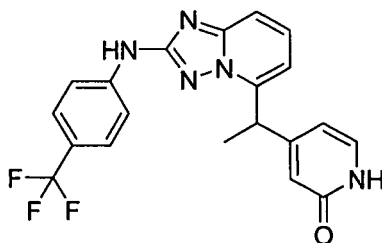
A. N^5 -((Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina. Se combinaron 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,00 g, 4,69 $^{\circ}$ mmol), carbonato de potasio (1,362 g, 9,86 $^{\circ}$ mmol) y (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina (1,081 g, 9,39 $^{\circ}$ mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló gas nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 120 °C durante

18 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se tapó y se agitó. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (1,079 g, 4,36°mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,26 (t, *J* = 8,39 Hz, 1H), 6,44-6,57 (m, 2H), 6,00 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,84 (dd, *J* = 2,73, 11,32 Hz, 2H), 3,25 (td, *J* = 1,95, 11,52 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,64 Hz, 2H), 1,82-1,98 (m, 1H), 1,61 (dd, *J* = 1,76, 12,69 Hz, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 248,3 [M+1]⁺.

B. *N*²-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁵-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,074 g, 0,081°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,094 g, 0,162°mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos y después se añadió a 6-bromo-3-metil-1-tosil-1*H*-indazol (0,295 g, 0,809°mmol), *N*⁵-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-2,5-diamina (0,200 g, 0,809°mmol) y carbonato de cesio finamente molido (1,080 g, 3,32°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de color verde resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) con agitación vigorosa. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron minuciosamente con agua. Los sólidos se recogieron en sulfóxido de dimetilo y metanol. La mezcla resultante se calentó con un lanzallamas y después se filtró rápidamente. El filtrado se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con metanol y éter dietílico y se secaron a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,345 g, 0,649°mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,12 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,20-6,31 (m, 2H), 3,76 (dd, *J* = 3,32, 11,13 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 10,93 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,87-2,03 (m, *J* = 4,30, 7,36, 7,36, 7,36, 7,36, 11,16 Hz, 1H), 1,73 (d, *J* = 12,49 Hz, 2H), 1,28 (cd, 2H); EM (IEN) *m/z* 532,2 [M+1]⁺.

C. *N*²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁵-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina. Se añadió hidruro de sodio (0,081 g, 3,36°mmol) a una solución agitada de 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml) y metanol (12 ml) en un recipiente sellable. Después de 2 min se añadió *N*²-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁵-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina (0,325 g, 0,611°mmol). Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 70 °C durante 15,5 h. Se añadió ácido clorhídrico 6 M en agua (0,611 ml, 3,67°mmol) para neutralizar la base. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,204 g, 0,536°mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,23 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,39 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,76, 8,79 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 6,44 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 2,73, 11,32 Hz, 2H), 3,20-3,39 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,89-2,04 (m, *J* = 4,10, 7,33, 7,33, 7,33, 11,09 Hz, 1H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,29 (cd, *J* = 4,49, 12,30 Hz, 2H); EM (IEN) *m/z* 378,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 104: 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etil)piridin-2(17)-ona



A. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metanona. Una mezcla agitada de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (1,53 g, 4,28°mmol) en tetrahydrofurano (35 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas en atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución de color rojo transparente resultante se enfrió con un baño de acetona con hielo seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *n*-butil-litio (5,76 ml, 9,21°mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota lentamente mediante una jeringa. Durante la adición, la reacción se volvió de color negro. Después de 40 min, se añadió *N*,2-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida (4,61 ml, 9,21°mmol, 2 M en tetrahydrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante 15 min. Después de 30 min a 0 °C, se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se agitó en un embudo de decantación. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador

rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 10-100 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio hasta ~10 ml de acetato de etilo. Se añadió hexano (10 ml). Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,864 g, 2,090^ommol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 0,98, 8,79 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,42, 8,98 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,31 (dd, *J* = 1,37, 5,27 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-60,23 (s, 3F); EM (IEN) *m/z* 414,2 [M+1]⁺.

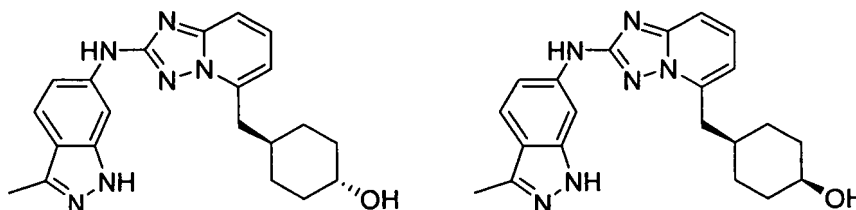
B. 1-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,390 ml, 4,17^ommol, solución 3 M en éter dietílico) gota a gota a una solución agitada de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (0,431 g, 1,043^ommol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se volvió instantáneamente después de la adición del bromuro de metilmagnesio de color rojo, pero después se volvió de color más amarillo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 50 min. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se agitó en un separador de embudo. Las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-90 % en hexano) para proporcionar el producto deseado (0,417 g, 0,971^ommol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,01 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,42, 8,59 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,17, 8,98 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,47 (dd, *J* = 1,17, 7,42 Hz, 1H), 6,94 (d, 0,78 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,56, 5,47 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-60,20 (s, 3F); EM (IEN) *m/z* 430,3 [M+1]⁺.

C. 5-(1-(2-Metoxipiridin-4-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se combinaron 1-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol (0,348 g, 0,810^ommol), anhídrido metanosulfónico (0,353 g, 2,026^ommol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,565 ml, 3,24^ommol) y *N,N*-dimetilformamida (9 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló gas nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 24 h. Un exceso muy grande tanto de anhídrido metanosulfónico como de *N,N*-diisopropiletilamina se añadieron con el fin de empujar la reacción a su finalización. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua y se agitó en un embudo de decantación. Las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-80 % en hexano) para proporcionar un sólido de color castaño impuro. EM (IEN) *m/z* 412,0 [M+1]⁺. Los sólidos de color castaño se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidiona (3 ml) con agitación a temperatura ambiente y después se diluyeron con etanol (3 ml). Se adjuntó un colector de distribución vacío/nitrógeno/hidrógeno de combinación. La atmósfera del matraz se retiró y se reemplazó por nitrógeno tres veces. Se añadió paladio (al 10 % en peso sobre carbono activado) (0,122 g, 0,115^ommol) y la atmósfera en el matraz se retiró y se reemplazó por hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 h. La atmósfera en el matraz se retiró y se reemplazó por hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a 50 °C durante 1,5 h. La atmósfera en el matraz se retiró y se reemplazó por hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a 60 °C durante 27 h. La mezcla de color negro resultante se filtró a través de Celite y se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 30-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 35 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,172 g, 0,416^ommol, rendimiento del 51 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,08 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,69 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,64-7,71 (m, *J* = 7,42, 8,98 Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 1,37, 5,27 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (c, *J* = 7,03 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,72 (d, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)-60,10 (s, 3F); EM (IEN) *m/z* 414,4 [M+1]⁺.

D. 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona. Se añadieron clorotrimetilsilano (0,110 ml, 0,871^ommol) y después yoduro de potasio (0,145 g, 0,871^ommol) a una solución agitada de 5-(1-(2-metoxipiridin-4-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,144 g, 0,348^ommol) en acetonitrilo (8 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 60 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla de color amarillo resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) con agitación vigorosa. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron minuciosamente con agua y éter dietílico. Los sólidos se disolvieron en DMSO y acetonitrilo, se filtraron y se purificaron usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una

columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,089 g, 0,223°mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,54-7,71 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 1,76, 6,83 Hz, 1H), 4,65 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -60,01 (s, 3F); EM (IEN) *m/z* 400,2 [M+1]⁺

Ejemplo 105: trans-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol y cis-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol



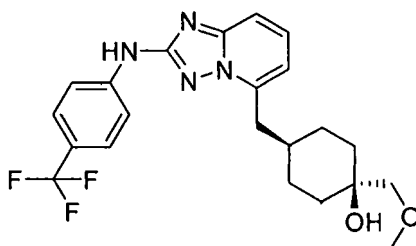
A. 2,2,2-Trifluoroacetato de 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexilo. Una solución de terc-butildimetil(4-metileneciclohexiloxi)silano (0,640 g, 2,83°mmol) en (1*S*,5*S*)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (5,65 ml, 2,83°mmol, 0,5 N en tetrahidrofurano) se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0,734 g, 0,899°mmol), carbonato de potasio (0,391 g, 2,83°mmol) y *N,N*-di-*tert*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (1,062 g, 2,57°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos). Los 2 productos diastereoméricos aparecieron como puntos casi resueltos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un aceite de color amarillo claro que no se caracterizó adicionalmente. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (0,75 ml, 9,73°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage usando un gradiente rápido de acetato de etilo al 100 %. Se recogió 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexilo (0,045 g, 0,131°mmol, rendimiento del 27,2 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,37-7,44 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,71-6,79 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 7,03, 11,71 Hz, 2H), 2,14 (ddd, *J* = 3,51, 7,42, 10,93 Hz, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,53-1,70 (m, 2H), 1,33-1,51 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 342,9 [M+1]⁺.

B. 1-(2-Fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)fenil)etanona. La reacción se realizó en dos lotes. Las mezclas de reacción se enfriaron por separado después se combinaron para la extracción y la purificación. A una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexilo (0,045 g, 0,131°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,015 g, 0,026°mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,025 g, 0,263°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,013 g, 0,014°mmol) en dioxano (2,63 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (0,057 g, 0,263°mmol). La mezcla de reacción (de color marrón oscuro) se agitó a 90 °C durante 2 h. Las reacciones se inactivaron con agua (10 ml), se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos (de color naranja) se separaron lentamente de la emulsión de color verde. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 10-100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 1-(2-fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)fenil)etanona (0,060 g, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 383,2 [M+1]⁺.

C. trans-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol y cis-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol. Se disolvió 1-(2-fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)fenil)etanona (0,06 g, 0,157°mmol) en etanol (1,0 ml) y se trató con monohidrato de hidrazina (3 ml, 96°mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h. Se detuvo el calentamiento y se añadió agua dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco que se agitó durante todo el día. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. La purificación se realizó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Se resolvieron los 2 diastereómeros. Las fracciones deseadas se combinaron y se

neutralizaron usando una columna de resina de intercambio Strata. La asignación de la estereoquímica se realizó basándose en los espectros de RMN ¹H. trans-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol (0,006 g): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,33 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44-7,57 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,39 (s a, 1H), 2,99 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (s a, 1H), 1,82 (s a, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,01-1,20 (m, 4H); EM (IEN) *M/z* 377,2 [M+1]⁺. cis-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol (0,013 g): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,31 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,25 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,74 (s a, 1H), 3,04 (d, *J* = 6,25 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (s a, 1H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 4H); EM (IEN) *m/z* 377,2 [M+1]⁺.

10 **Ejemplo 106:** *cis*-1-(Metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanol



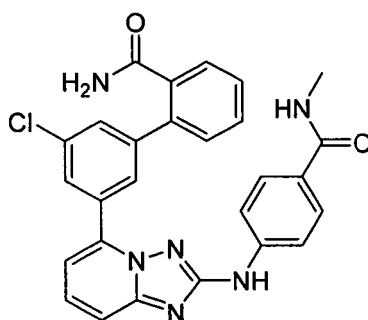
A. 5-(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina. Una solución de 8-metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,770 g, 11,48^ommol) en (1*S*,5*S*)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (22,40 ml, 11,20^ommol, 0,5 N en solución de tetrahydrofurano) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadieron 5-bromo-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (1,0 g, 2,80^ommol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (0,800 g, 0,980^ommol), carbonato de potasio (1,548 g, 11,20^ommol) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La reacción se calentó entonces a 90 °C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (acetato de etilo al 5-50 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,9 g, 2,081^ommol, rendimiento del 74,3 %) en forma de un aceite de color marrón que solidificó a temperatura ambiente (contaminado con aproximadamente el 50 % de *N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina según se estima a partir de CLEM) EM (IEN) *m/z* 433,5 [M+1]⁺.

B. 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanona. Una solución de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,6 g, 1,387^ommol) en tetrahydrofurano (5 ml) se trató con una solución 6,0 N de ácido clorhídrico acuoso (5 ml, 30,0^ommol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 0-50 % en hexanos. Se aisló 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanona (0,29 g, 0,747^ommol, rendimiento del 53,8 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que se convirtió en una espuma al vacío. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 7,42 Hz, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 2H), 1,57 (s a, 2H); EM (IEN) *m/z* 389,4 [M+1]⁺.

C. *cis*-5-(1-Oxaespiro[2.5]octan-6-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina. A una suspensión de hidruro de sodio (0,011 g, 0,275^ommol) en sulfóxido de dimetilo (2,75 ml) se le añadió en forma de un sólido y en una porción, yoduro de trimetilsulfoxonio (0,091 g, 0,413^ommol). Después de 1 h, se añadió 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)ciclohexanona (0,107 g, 0,275^ommol) disuelta en tetrahydrofurano (2,75 ml) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se solidificó al vacío y se usó sin purificación en la siguiente etapa. Como alternativa, puede purificarse mediante cromatografía en columna de fase normal Biotage usando acetato de etilo al 5-75 % en hexanos. Las fracciones deseadas, se combinaron y se evaporaron a sequedad, proporcionaron *cis*-5-(1-oxaespiro[2.5]octan-6-ilmetil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento mayor del 80 % (estereoquímica basada en el mecanismo, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,20 Hz, 3H), 7,63 (d, *J* = 8,20 Hz, 3H), 7,49-7,60 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 6,25 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 7,42 Hz, 2H), 2,15 (s a, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,10 Hz, 2H), 1,29-1,47 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 14,06 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) -60,03; EM (IEN) *m/z* 403,5 [M+1]⁺.

D. cis-(Metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol. Se suspendió cis-5-(1-oxaespíro[2.5]octan-6-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en metanol (5 ml), se hizo reaccionar con una solución acuosa 6,0 N de hidróxido de potasio (0,092 ml, 0,551°mmol) y se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de 0,1 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 1,1 %, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. Precipitó un sólido de color blanco que se recogió y se secó al vacío. Se recogió cis-1-(Metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol (0,041 g, 0,094°mmol, rendimiento del 34,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,43-7,58 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,25 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,00 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,19-1,56 (m, 8H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -60,04; EM (IEN) m/z 435,5 [M+1]⁺.

Ejemplo 107: 3'-Cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida



A. 4-(5-(3-cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. A una solución desgasificada de ácido 3-cloro-5-hidroxifenilborónico (258 mg, 1,5°mmol), 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (345 mg, 1,0°mmol), fosfato de potasio acuoso (2 M, 1 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (115 mg, 0,1°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-80 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-(3-cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (130 mg, rendimiento del 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,33 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,67 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,45 (d, J = 4,4 Hz, 3H).

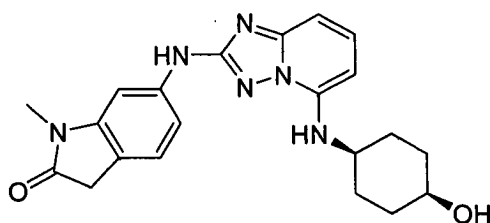
B. Trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilo. A una mezcla de 4-(5-(3-cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (120 mg, 0,30°mmol), trietilamina (303 mg, 1,0°mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (168 mg, 0,6°mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-50 % en éter de petróleo) para proporcionar Trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilo (120 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,23 (s, 1H), 7,78 (m, 7H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 1H); 7,01 (s, 1H), 2,80 (d, J = 4,0 Hz, 3H); EM (IEN): m/z 525,9 [M+1]⁺.

C. 4-(5-(5-cloro-2'-cianobifenilo-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. A una solución desgasificada de ácido 2-cianofenilborónico (50 mg, 0,34°mmol), trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilo (120 mg, 0,23°mmol), carbonato de sodio acuoso (2 M, 1 ml) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (17 mg, 0,023°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-(5-cloro-2'-cianobifenilo-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (80 mg, rendimiento del 72 %). EM (IEN): m/z 479,1 [M+1]⁺.

D. 3'-Cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida. A una solución de 4-(5-(5-cloro-2'-cianobifenilo-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (80 mg,

0,16°mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (1 ml, 2 M) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (1 ml, 30 %) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 20-55 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar 3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreto (20 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,25 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 4H), 7,63 (m, 5H), 2,80 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 497,1 [M+1]⁺.

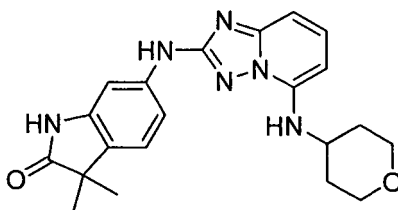
Ejemplo 108: cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona



A. cis-4-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. Se añadieron 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46,9°mmol), hidrocloreto de cis-4-aminociclohexanol (21,35 g, 141°mmol) y carbonato de potasio (25,9 g, 188°mmol) a un matraz de 200 ml sellable. Se añadió DMSO (150 ml) y la reacción se puso en agitación vigorosa en un baño de aceite a 120 °C durante 16 h. Se añadieron más hidrocloreto de cis-4-aminociclohexanol (1,068 g, 7,04°mmol) y carbonato de potasio (otros 1,5 equivalentes) y la reacción se calentó a 120 °C durante 18 horas. La reacción se filtró, se acidificó a pH = 6 y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 3-30 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se separó el acetonitrilo en un evaporador rotatorio para proporcionar cis-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol en forma de la sal de ácido trifluoroacético en forma de un aceite transparente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (8,5 g, 34,4°mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,27 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,77 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 3,12 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 3,51 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 8,00, 3,71 Hz, 1H), 1,53-1,84 (m, 8H); EM (IEN): *m/z* 248,3 [M+1]⁺.

B. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona. Una solución desgasificada de 6-bromo-1-metilindolina-2,3-diona (720 mg, 3°mmol), cis-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (494 mg, 2°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (290 mg, 0,3°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (308 mg, 0,6°mmol) y carbonato de cesio (1,14 g, 3,5°mmol) en dioxano (70 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo) para proporcionar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolina-2,3-diona en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El intermedio en bruto se disolvió en hidrato de hidrazina (acuosa al 85 %, solución, 10 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 h. Cuando la mezcla de reacción se volvió incolora, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (200 ml). El precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 45-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 15 min) para proporcionar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreto con una solución de hidrocloreto metanólico (140 mg, rendimiento del 16,6 %, dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,87 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,00 (m, 8H); EM (IEN): *m/z* 393,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: 3,3-Dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona

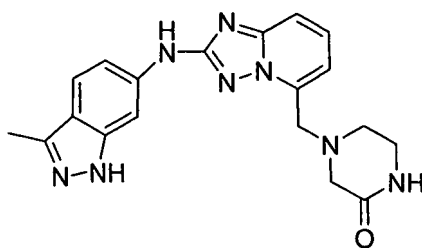


A. 2-Bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina. Se añadieron 2,5-dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (511,1 mg, 1,846^ommol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (626 mg, 6,19^ommol) a un matraz de 200 ml. Se añadió DMSO (2 ml) y la reacción se agitó con fuerza en un baño de aceite a 100 °C durante 4 h. Después de 4 h el análisis por CLEM mostró una relación 2:1 de producto a material de partida. Se añadió otra porción de tetrahydro-2H-piran-4-amina (205,8 mg, 2,035^ommol) y la temperatura se bajó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio. El material se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-4 % en diclorometano para proporcionar 2-bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0,5066 g, 1,705^ommol, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,47 (t, *J* = 8,39 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 4,07 (dt, *J* = 11,81, 3,47 Hz, 2H), 3,63-3,81 (m, 1H), 3,56 (td, *J* = 11,62, 2,15 Hz, 2H), 2,02-2,19 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H). (IEN): *m/z* 297,4 [M+1]⁺.

B. 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,099 g, 0,109^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,126 g, 0,217^ommol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,150 g, 0,543^ommol), 2-bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0,161 g, 0,543^ommol) y carbonato de potasio finamente molido (0,308 g, 2,226^ommol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con DMSO caliente y se filtró a través de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con DMSO caliente. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-80 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el acetonitrilo se retiró en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,148 g, 0,300^ommol, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,63 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,73-3,87 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 2,01 (dd, *J* = 2,34, 12,49 Hz, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,32 (s, 6H); EM (IEN) *m/z* 493,2 [M+1]⁺.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una solución agitada de 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,117 g, 0,238^ommol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 110 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. La mezcla resultante se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-50 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, hidróxido de amonio al 5 % en metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol al 50 % en diclorometano. El producto salió con el eluyente de hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 50 °C para proporcionar el producto deseado (0,072 g, 0,183^ommol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,26 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, *J* = 1,95, 8,20 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 1,17, 8,59 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 2,54, 8,00 Hz, 2H), 3,72-3,86 (m, 1H), 3,48 (td, *J* = 1,95, 11,71 Hz, 2H), 1,98 (dd, *J* = 1,95, 12,49 Hz, 2H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,22 (s, 6H); EM (IEN) *m/z* 393,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 110: 4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



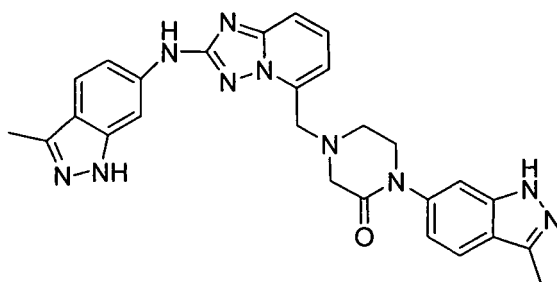
5 **A. 2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo.** Una solución de carbonisotiocianatidato de O-etilo (2,229 ml, 19,72°mmol) en dioxano (100 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 6-aminopicolinato de metilo (3 g, 19,72°mmol) en pequeñas porciones y después se agitó durante 1 h hasta que el análisis por CLEM
10 mostró que se formó el intermedio tiourea. Se añadió trietilamina (2,75 ml, 19,72°mmol) a la reacción seguida de hidrócloruro de hidroxilamina (1,370 g, 19,72°mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó en columna de gel de sílice (metanol al 0-50 % en acetato de etilo). Las fracciones de producto se concentraron y después se trituraron con acetato de etilo al 50 % en hexanos y después se filtraron para proporcionar 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (1,13 g, 5,88°mmol, rendimiento del 29,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,56-7,65 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,93 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* 193,1 [M+1]⁺.

15 **B. 2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo.** Se calentaron 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol (0,66 g, 1,807°mmol), 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo (0,382 g, 1,988°mmol), carbonato de cesio (1,766 g, 5,42°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,105 g, 0,181°mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,083 g, 0,090°mmol) y dioxano (20 ml) a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos, seguido de metanol al 0-20 % en acetato de etilo). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (0,66 g, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,35 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 477,5 [M+1]⁺.

20 **C. (2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol.** Se añadió 2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo (0,66 g, 1,385°mmol) a etanol (25 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,157 g, 4,16°mmol) en tres porciones. La reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La reacción se concentró y después se trituró en agua, se filtró y después se trituró de nuevo en metanol al 10 % en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris, (0,22 g, rendimiento del 35,4 %). EM (IEN) *m/z* 449,5 [M+1]⁺.

25 **D. 4 ((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Se agitaron juntos (2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0,22 g, 0,491°mmol), N,N-dimetilformamida (1 ml), anhídrido metanosulfónico (0,51 g, 2,94°mmol) y trietilamina (0,684 ml, 4,91°mmol) durante 4 h. Se añadió piperazin-2-ona (0,147 g, 1,472°mmol) a la reacción y se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones del producto se hicieron pasar a través de la columna de intercambio iónico (Strata-XC) y después se liberaron con amoníaco 2 M en metanol. La solución se concentró y se trituró con metanol al 5 % en acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se recogió en metanol (20 ml) y después se añadió a metóxido de sodio al 25 % en metanol. La reacción se calentó en el microondas (120 °C, 30 min). La reacción se concentró, se neutralizó con hidróxido de sodio 1 M y después se filtró para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones del producto se pasaron a través de la columna de intercambio iónico (Strata-X-C) y después se liberaron con amoníaco 2 M en metanol. La solución se concentró y después se trituró con metanol al 10 % en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (0,043 g, rendimiento del 23,29 %) RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,32 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,18-3,27 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 377,1 [M+1]⁺.

30 **Ejemplo 111: 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**



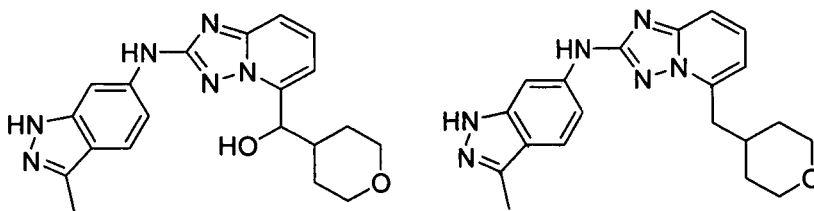
A. N,N-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (5 g, 33,7^ommol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,412 g, 3,37^ommol), y dicarbonato di-*tert*-butilo (19,59 ml, 84^ommol). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar un sólido, (7,9 g, rendimiento del 67 %) de color blanco. EM (IEN) *m/z* 349,4 [M+1]⁺.

B. N,N-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se disolvió N,N-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 5,74^ommol) en acetonitrilo (50 ml) y después se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron N-Bromosuccinimida (1,226 g, 6,89^ommol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,094 g, 0,574^ommol) a la solución y después se calentaron a 70 °C. La reacción se recargó con N-Bromosuccinimida y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) recién preparados una vez cada 24 horas para los dos primeros días. La reacción se calentó durante un total de 5 d. La reacción se concentró y después se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar un sólido (1,05 g, rendimiento del 42,8 %) de color blanco, EM (IEN) *m/z* 427,2 [M]⁺.

C. 4-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Se calentaron N,N-Di-*tert*-butoxicarbonil-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1 g, 2,340^ommol), piperazin-2-ona (0,293 g, 2,93^ommol), carbonato de potasio (0,970 g, 7,02^ommol) y acetonitrilo (10 ml) en el microondas (120 °C, 10 min). La reacción se concentró y después se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trataron con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (5 ml) durante 1 h. La reacción se concentró y después se trituró con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco, (0,8 g, rendimiento del 91 %). EM (IEN) *m/z* 247,3 [M+1]⁺.

D. 1-(3-Metil-1*H*-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Se calentaron 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (0,240 g, 0,812^ommol), 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,2 g, 0,812^ommol), *tert*-butóxido de sodio (0,234 g, 2,4^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,047 g, 0,081^ommol), tris(dibencilidenacetona) paladio(0) (0,037 g, 0,041^ommol) y dioxano (8 ml) a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La reacción se filtró y después se trató con cloruro de hidrógeno 4 N (5 ml) durante 2 h. La reacción se concentró y se purificó en HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones del producto se hicieron pasar a través de la columna de intercambio iónico Strata-X-C y después se liberaron con amoniaco 2 M en metanol para proporcionar un sólido de color blanco, (5 mg, rendimiento del 1,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,68 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,06 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM (IEN) *m/z* 507,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 112: (2-(3-Metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol y N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. N-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se sintetizó [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-amina siguiendo el mismo procedimiento utilizado para 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, usando piridin-2-amina como material de partida. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,341 g, 0,373^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,431 g, 0,745^ommol) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que la mayoría de los sólidos se disolvieron y después se añadió a 6-bromo-3-metil-1-tosil-1*H*-

indazol (1,361 g, 3,73°mmol), [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,500 g, 3,73°mmol), carbonato de cesio finamente molido (4,98 g, 15,28°mmol), y 1,4-dioxano (6 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de un embudo fritado. La torta de filtración se lavó minuciosamente con metanol caliente al 5 % en acetato de etilo para lavar todo el producto deseado. Las capas del filtrado se separaron y los extractos orgánicos se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con éter dietílico. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con éter dietílico y se secaron a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (1,49 g, 3,56°mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,57-7,70 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,09 (td, *J* = 1,95, 6,64 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* 419,3 [M+1]⁺.

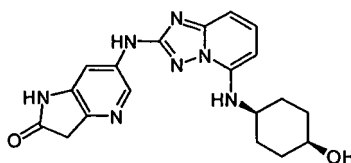
B. (2-(3-Metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol. Se almacenó tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído en THF sobre tamices moleculares 3 A durante la noche a 0 °C. Se secó *N*-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a alto vacío a 40 °C durante la noche en un matraz de reacción con barra de agitación. Una mezcla agitada de *N*-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,681 g, 1,627°mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas en atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución de color amarillo resultante se enfrió con un baño de acetona en hielo seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *n*-butil-litio (2,187 ml, 3,50°mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota lentamente mediante una jeringa. Después de 45 min se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (4,07 ml, 4,07°mmol, 1 M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante 15 min. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se agitó en un embudo de decantación. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua y después con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio casi a sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-100 % en hexano) para proporcionar el producto deseado (0,525 g, 0,986°mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,25 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,56, 8,98 Hz, 1H), 7,37 (d, 8,20 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,08 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 4,88 Hz, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,09-3,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 1H), 1,74 (cd, *J* = 4,10, 12,43 Hz, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 12,49 Hz, 1H), 1,34 (d, 1H); EM (IEN) *m/z* 533,4 [M+1]⁺.

C. acetato de (2-(3-Metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo y *N*-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Se añadió cloruro de tionilo (0,231 ml, 3,18 mmol) a una mezcla agitada de (2-(3-Metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (0,423 g, 0,794°mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,176 ml, 6,75°mmol) en cloroformo (20 ml). La mezcla de color oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h y después el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se añadió ácido acético (10 ml) seguido de polvo de cinc (<10 μm) (1,038 g, 15,88°mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el acetonitrilo se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para proporcionar una mezcla 24:76 de acetato de (2-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo a *N*-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,176 g) en forma de un sólido de color castaño. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

D. (2-(3-Metil-1*H*-Indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y *N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de acetato de (2-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo y *N*-(3-metil-1-tosil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,175 g, 0,339°mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) con agitación a temperatura ambiente y después se diluyó con metanol (4 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,041 g, 1,694°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 70 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (0,209 ml, 2,71°mmol). La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en columnas de intercambio iónico Strata XC separadas de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 10 % en metanol al 70 % en diclorometano. El producto salió con el hidróxido de amonio al 10 % en metanol al 70 % en eluyente de diclorometano y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para

proporcionar el producto deseado (2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol (0,016 g, 0,042^ommol, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,36 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,42, 8,59 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 1,76, 8,79 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 4,69 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 4,69 Hz, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 10,93 Hz, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, *J* = 3,86, 3,86, 7,91, 11,71 Hz, 1H), 1,72 (cd, *J* = 4,49, 12,56 Hz, 1H), 1,53 (cd, *J* = 4,69, 12,49 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 11,71 Hz, 1H), 1,30 (d, 1H); EM (IEN) *m/z* 379,2 [M+1]⁺ y *N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (0,051 g, 0,141^ommol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,34 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,21 (dd, *J* = 1,56, 8,59 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 1,37, 6,83 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 2,54, 11,52 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 10,93 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 7,03 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,19-2,36 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 11,32 Hz, 2H), 1,29-1,45 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 363,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 113: *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona

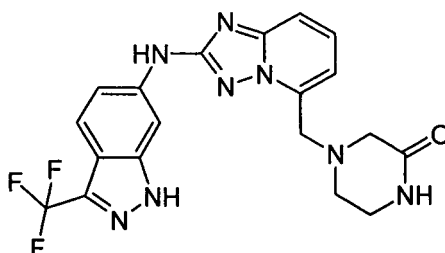


A. *cis*-2-(3-Amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo. Una mezcla de *cis*-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (600 mg, 2,43^ommol), 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (835 mg, 2,31^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (423 mg, 0,46^ommol), carbonato de cesio (1,5 g, 4,62^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (267 mg, 0,46^ommol) en dioxano (10 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano al 0,5-1,5 % en metanol) para proporcionar *cis*-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo (120,0 mg, rendimiento del 10 %).

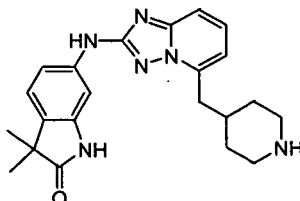
B. *cis*-2-(3-Amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetato de metilo. A una mezcla de *cis*-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo (120,0 mg, 0,23^ommol) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y metanol (50 ml) se le añadió níquel Raney (100 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis por CLEM mostró que el producto principal era el producto deseado (si la reacción no se había completado, se siguió la hidrogenación hasta que se completó la reacción). La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano al 1-2 % en metanol) para proporcionar *cis*-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetato de metilo.

C. *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona. A una mezcla de *cis*-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetato de metilo (130 mg, 0,32^ommol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió solución de ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con solución de carbonato de sodio acuoso saturado a pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano al 2-5 % en metanol) para proporcionar *cis*-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (15 mg, 17,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,48 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,84-1,65 (m, 8H); EM (IEN): *m/z* 380,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 114: 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



- 5 **A. 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo.** A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxílico (4,0 g, 21°mmol) en una mezcla de ácido bromhídrico (al 40 % en agua) y ácido acético (v/v, 2:1, 150 ml) se le añadió nitrito de sodio (8,7 g, 126°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio a pH > 9. El sólido se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de etilo (4,2 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,06 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 255,8 [M+1]⁺.
- 10 **B. Ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico.** Una mezcla de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de metilo (3,38 g, 13,2°mmol) e hidróxido de litio (3,17 g, 132°mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (v/v, 1:1, 70 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Cuando el material de partida se había consumido, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico a pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para proporcionar ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (2,9 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,06 (m, 1H), 7,81 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 241,9 [M+1]⁺.
- 15 **C. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol.** A una solución de ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (2,9 g, 12,2°mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (9,27 g, 122°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. Cuando el análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido, se añadió metanol para detener la reacción y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol (2,6 g, rendimiento del 94 %). EM (IEN): *m/z* 229,9 [M+1]⁺.
- 20 **D. 2-Bromo-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.** A solución de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol (2,6 g, 11,45°mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (1,6 ml, 17,18°mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. Cuando el material de partida se había consumido, la reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-11 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,0 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 291,9 [M+1]⁺.
- 25 **E. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-piperazin-2-ona.** Una suspensión de 2-bromo-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,6 g, 2,1°mmol), piperazin-2-ona (0,63 g, 6,3°mmol) y carbonato de potasio (3,0 g, 21°mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a 60 °C. Cuando el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)piperazin-2-ona (0,49 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,74 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 309,9 [M+1]⁺.
- 30 **F. 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Una mezcla desgasificada de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)piperazin-2-ona (380 mg, 1,23°mmol), 3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (410 mg, 1,23°mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (110 mg, 0,123°mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (140 mg, 0,246°mmol) y carbonato de cesio (920 mg, 2,46°mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 0,5-2 % en diclorometano) para proporcionar 4-((2-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (510 mg, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).
- 35 **G. 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona.** Una mezcla de 4-((2-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (250 mg, 0,446°mmol) en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (v/v, 3:1, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando el material de partida se había consumido, se retiró el disolvente y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (20 ml) e hidróxido de amonio acuoso. Cuando se consumió el material, se retiró el disolvente y el residuo se lavó con agua y metanol para proporcionar 4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona en forma de una sal de hidrocloreto (100 mg, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 431,3 [M+1]⁺.
- 40
45
50
55

Ejemplo 115: 3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**A. 6-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona.**

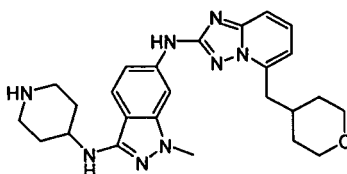
Una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,0 g, 4,72°mmol), 6-yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (2,15 g, 5,19°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (546 mg, 0,95°mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (430 mg, 0,47°mmol) y carbonato de cesio (4,6 g, 14,2°mmol) en dioxano (30 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-16 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (600 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,87 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (IEN): *m/z* 504,1 [M+1]⁺.

B. 4-((2-(3,3-Dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de 4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg 2,4°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (6 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 3 h. Una mezcla de 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (600 mg, 1,2°mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (90 mg, 0,12°mmol) y carbonato de potasio (498mg, 3,6°mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por una HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 70-100 % + ácido trifluoroacético al 0,75 % en agua, durante 15 min) para proporcionar 4-((2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, rendimiento del 34 %). EM (IEN): *m/z* 621,2 [M+]⁺.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.

A una solución de 4-((2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,4°mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (5 ml) y solución de hidrato de amoníaco (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 37-57 % + ácido trifluoroacético al 0,75 % en agua, durante 15 min) para proporcionar 3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en la sal de hidrocloreuro (85 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 3,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,28 (s, 6H); EM (IEN): *m/z* 391,3 [M+]⁺.

Ejemplo 116: 1-Metil-N³-(piperidin-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina**A. 6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.**

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-metil-tetrahydro-2H-pirano (3,42 g, 34,9°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (70 ml, 34,9°mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadieron 6-bromopiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (6,5 g, 23,9°mmol), carbonato de potasio (7,29 g, 52,4°mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (2,55 g, 3,49°mmol), N,N-dimetilformamida (80 ml) y agua (20 ml). La mezcla

resultante se agitó a 60 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-((2-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (6,0 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,77 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (m, 2H).

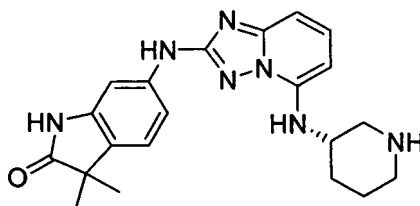
B. 6-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina. Una solución de 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (6,0 g, 20,5°mmol) en una solución de hidrocloreuro metanólico (80 ml, 2 M) se agitó a 50 °C durante 2 h. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de hidrocloreuro. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución de dicarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró para proporcionar 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (3,6 g, rendimiento del 91,5 %). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,95 (dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

C. 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (3,6 g, 18,8°mmol) y carbonisotiocianatido de *O*-etilo (2,5 g, 18,8°mmol) en dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (25 ml) y se añadieron etanol (25 ml), hidrocloreuro de hidroxilamina (6,5 g, 93,8°mmol) y *N,N*-diethylisopropilamina (7,26 g, 56,3°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y 75 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3,6 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,00 (s a, 2H), 3,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

D. 4-(1-Metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución desgasificada de 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (723 mg, 1,77°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (147 mg, 0,16°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (185 mg, 0,32°mmol), 5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (374 mg, 1,61°mmol) y carbonato de cesio (1,05 g, 3,22°mmol) en dioxano (40 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se disolvió en 20 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (v/v, 1:1). La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-100 % en éter de petróleo) y una HPLC preparativa de fase inversa (33-63 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,075 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,075 %, durante 15 min) para proporcionar 4-(1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 561,3 [M+1]⁺.

E. 1-Metil-*N*³-(piperidin-4-il)-*N*⁶-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una solución de 4-1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,714°mmol) en una solución de hidrocloreuro metanólico (20 ml, 2 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-Metil-*N*³-(piperidin-4-il)-*N*⁶-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina en forma de una sal de hidrocloreuro (305 mg, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ (ppm) 8,04 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (m 2H), 3,97 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,41 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (2H) ; EM (IEN): *m/z* 461,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 117: (S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



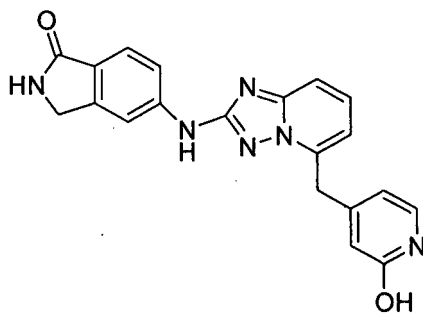
A. 3-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-Butilo. Se combinaron 2,5-dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,500 g, 1,806°mmol), carbonato de potasio (0,998 g, 7,22°mmol) y 3-

aminopiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,085 g, 5,42°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido (3 ml) y la mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 14 horas. La suspensión resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite oscuro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) para proporcionar 3-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-Butilo (0,529 g, 1,335°mmol, rendimiento del 73,9 %). EM (IEN) m/z 396,2 [M]⁺.

B. 6-(5-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,244 g, 0,267°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,309 g, 0,534°mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,369 g, 1,335°mmol), 3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,529 g, 1,335°mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0,756 g, 5,47°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol saturado de amoníaco al 0-4 % en cloruro de metileno) para proporcionar 6-(5-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,462 g, 0,781°mmol, rendimiento del 58,5 %). EM (IEN) m/z 592,7 [M+1]⁺.

C. (*S*)-3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. A una mezcla agitada de 6-(5-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,462 g, 0,781°mmol) en etanol (30 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 1,952 ml, 7,81°mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La suspensión resultante se concentró por medio de un evaporador rotatorio, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de etanol para proporcionar (*S*)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0,300 g, 0,646°mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco amarillento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,38 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H), 9,18-9,36 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 2,15, 8,00 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,37 (d, *J* = 11,32 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 12,89 Hz, 1H), 3,13 (c, *J* = 9,89 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 10,15 Hz, 1H), 2,05 (s a, 1H), 1,82-1,97 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); EM (IEN) m/z 392,6 [M+1]⁺.

Ejemplo 118: 5-(5-(2-Hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona



A. (2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(2-metoxipiridin-4-il)metanona. Se suspendió 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46,9°mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió *n*-butil litio (64,5 ml, 103°mmol) durante 30 minutos y la solución se dejó en agitación durante 1 h (suspensión de color marrón). Se añadió *N*,2-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida (9,21 g, 46,9°mmol) disuelta en tetrahidrofurano (50 ml, secado sobre tamices moleculares) gota a gota mediante una jeringa (suspensión de color marrón). La reacción se agitó durante 1 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h (la reacción se convirtió en una solución transparente mientras se calentaba hasta temperatura ambiente). El análisis por CLEM mostró el producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (20 ml) y después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso a pH = 7. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-100 % en hexano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (6,5 g, 24.14°mmol, rendimiento del 51,4 %). EM (IEN) m/z 270,2 [M+1]⁺.

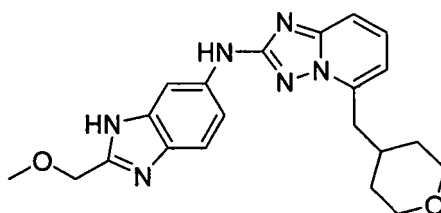
B. 5-(2-Metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(2-metoxipiridin-4-il)metanona (3,5 g, 13,00°mmol) en etilenglicol (50 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (3,5 ml, 112°mmol) y se agitaron durante 5 min hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió hidróxido de potasio sólido (0,729 g, 13,00°mmol) disuelto en etilenglicol (20 ml) y se calentó a 130 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 ml) a la reacción y después se neutralizó a pH = 7 con ácido trifluoroacético. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. La

cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50-100 % en hexano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, 12,54^ommol, rendimiento del 96 %). EM (IEN) m/z 256,3 [M+1]⁺.

C. 2-Bromo-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Se suspendió 5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3 g, 11,75^ommol) en ácido bromhídrico frío (50 ml, solución al 48 %) y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió nitrato de sodio (1,216 g, 17,63^ommol) disuelto en agua fría (20 ml) gota a gota y se dejó que se agitara a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de cobre (I) (2,023 g, 14,10^ommol) disuelto en ácido bromhídrico al 48 % (10 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con hidróxido de sodio (1N ac) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se evaporó a sequedad y el material en bruto se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar 2-bromo-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 7,83^ommol, rendimiento del 66,7 %). EM (IEN) m/z 320,9 [M+2]⁺.

D. 5-((2-Hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,192 g, 0,210^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,091g, 0,157^ommol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió a 5-amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona (0,234 g, 0,783^ommol), 2-bromo-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,250 g, 0,783^ommol) y carbonato de potasio (0,433 g, 3,13^ommol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló y se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad y se purificaron usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 34 min). El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 0,373^ommol, rendimiento del 47,6 %). El sólido de color blanco se disolvió en etanol: se añadió agua (100 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico acuoso (5 ml, 6 M). Esta solución se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-40 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio caliente al 10 % en metanol. El producto se eluyó con el hidróxido de amonio al 10 % en metanol, se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad, se cristalizó en acetato de etilo:hexano y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 0,134^ommol, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,36 (s, 1H), 8,23 (s a, 3H), 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,79, 2,15 Hz, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,19 (dd, J = 6,64, 1,56 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,31 (d, 1H). EM (IEN) m/z 373,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 119: N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. (2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona. Se suspendió 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (11,07 g, 52,0^ommol) en tetrahydrofurano anhidro (200 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió *n*-butil-litio (71,4 ml, 114^ommol) durante 30 min y la solución se dejó en agitación durante 2 h (suspensión de color marrón) a -78 °C. Se añadió *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (9 g, 52,0^ommol) disuelta en tetrahydrofurano (50 ml, secado sobre tamices moleculares) gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h (la reacción se volvió una solución transparente a medida que se calentaba a temperatura ambiente.). El análisis por CLEM mostró el producto deseado. La reacción se interrumpió con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y los productos volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en acetato de etilo para proporcionar (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (8,4 g, 34,1^ommol, rendimiento del 65,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 247,0 [M+1]⁺.

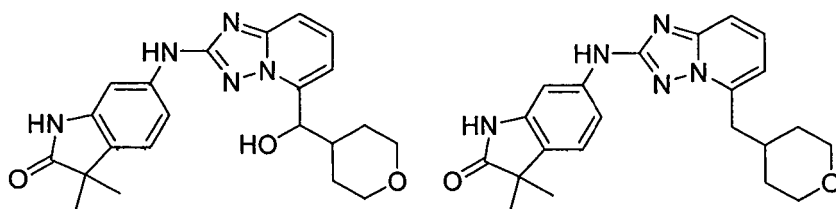
B. 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (8 g, 32,5^ommol) en etilenglicol (100 ml) se le

añadió monohidrato de hidrazina (8,16 ml, 260°mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió hidróxido de potasio sólido (3,65 g, 65,0°mmol) disuelto en etilenglicol (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 ml) a la reacción y se neutralizó a pH = 7 con ácido clorhídrico. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo (400 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto deseado (7 g, 30,1°mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN) m/z 233,2 [M+1]⁺. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C. 2-Bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Se suspendió 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (7 g, 30,1°mmol) en ácido bromhídrico en frío (60 ml, solución al 48 %) y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió nitrito de sodio (3,12 g, 45,2°mmol) disuelto en agua fría (40 ml) gota a gota y se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de cobre(I) (5,19 g, 36,2°mmol) disuelto en ácido bromhídrico (20 ml, solución 48 %) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con hidróxido de sodio (6 N acuoso) y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 30-60 % en hexano) para proporcionar 2-bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un aceite de color morado (3,4 g, 11,48°mmol, rendimiento del 38,1 %). Este compuesto se purificó adicionalmente mediante cristalización en metanol (3 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (3,0 g). EM (IEN) m/z 298,3 [M+1]⁺.

D. N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,077 g, 0,084°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,098 g, 0,169°mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 2-(metoximetil)-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,280 g, 0,844°mmol), 2-bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,25 g, 0,844°mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0,35 g, 2,53°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó y se calentó a 120 °C. El análisis por CLEM después de 3 h mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla resultante se filtró. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad y se purificaron usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 20-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotatorio y se añadió ácido clorhídrico acuoso (25 ml, 6 M) y se calentaron a 70 °C durante la noche. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 5-40 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio caliente al 10 % en metanol. El producto se eluyó con hidróxido de amonio al 10 % en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. Este material se cristalizó en acetato de etilo 20 % en hexano y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,130 g, 0,331°mmol, rendimiento del 39,2 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,30 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 6,89 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 11,32, 2,73 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (t, J = 10,93 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,19-2,36 (m, 1H), 1,54 (d, J = 11,32 Hz, 2H), 1,29-1,45 (m, 2H); EM (IEN) m/z 393,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 120: 6-(5-(Hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



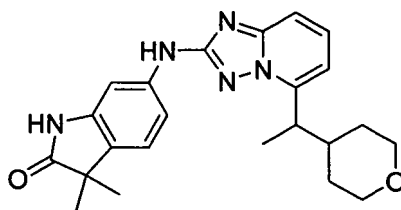
A. (2-Bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. Una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en tetrahidrofurano se secó sobre tamices moleculares 3 A antes de su uso. Se secó 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a alto vacío en el matraz de reacción con una barra de agitación a 40 °C durante la noche antes de su uso. Se añadió n-butil-litio (2,70 ml, 4,32°mmol, 1,6 M en hexano) lentamente gota a gota a una solución agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,14 g, 4,12°mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) enfriada con un baño de hielo seco/acetona en atmósfera de nitrógeno. Durante la adición, la reacción se volvió de color amarillo más oscuro. Después de 10 min se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (4,53 ml, 4,53°mmol, 1 M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante ~15 min. La mezcla resultante se diluyó con metanol (1 ml) y la mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador

rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (eluyendo con acetato de etilo al 10-100 % en hexano) para proporcionar el producto deseado (0,792 g, 2,54^ommol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (IEN) *m/z* 312,1 [M]⁺, 314,2 [M+2]⁺.

5 **B. 6-(5-(Hidroxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo.** Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,101 g, 0,110^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,128 g, 0,221^ommol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,305 g, 1,104^ommol), (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (0,345 g, 1,104^ommol), 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato de potasio finamente molido (0,625 g, 4,53^ommol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con DMSO. El filtrado se diluyó con ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo y metanol y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 15-75 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el acetonitrilo se retiró en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,442 g, 0,871^ommol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 507,7 [M+1]⁺.

20 **C. 6-(5-(Hidroxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.** Se añadió cloruro de tionilo (0,095 ml, 1,303^ommol) en cloroformo (1,5 ml) a una solución agitada de 6-(5-(hidroxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,441 g, 0,869^ommol) y N,N-diisopropiletilamina (1,286 ml, 7,39^ommol) en cloroformo (20 ml) a -45 °C. La solución de color amarillo resultante se agitó mientras se calentaba lentamente a 0 °C durante 30 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió de nuevo a -45 °C. Se añadió más cloruro de tionilo (0,019 ml, 0,261^ommol) en cloroformo (0,3 ml). La solución de color amarillo resultante se agitó mientras se calentaba lentamente a 0 °C durante 30 min. La solución de color amarillo anaranjado resultante se transfirió a un embudo de decantación con diclorometano y se agitó con una solución acuosa saturada bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfato de sodio 0,5 M en agua (10 ml, 2 veces), después con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en ácido acético (10 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió polvo de cinc (< 10 μm) (1,136 g, 17,38^ommol). La mezcla de color gris y naranja resultante se agitó y se calentó a 110 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con metanol al 20 % en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMSO/metanol, se filtró y se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 15-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en columnas de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. Los productos salieron con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío a 50 °C para proporcionar 6-(5-(hidroxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,148 g, 0,363^ommol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,34 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,42, 8,59 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,37, 8,79 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,95, 8,20 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,08 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 4,88 Hz, 1H), 3,84 (ddd, *J* = 3,12, 11,71, 15,23 Hz, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,16 (td, *J* = 1,95, 11,71 Hz, 1H), 2,19 (tc, *J* = 3,86, 11,79 Hz, 1H), 1,70 (cd, *J* = 4,30, 12,49 Hz, 1H), 1,51 (cd, *J* = 4,49, 12,43 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 11,71 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 12,49 Hz, 1H), 1,23 (s, 6H); EM (IEN) *m/z* 408,3 [M+1]⁺. También se aisló 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0,055 g, 0,140^ommol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,33 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,37, 11,52 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 1,95, 8,20 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 2,34, 11,32 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 10,93 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 7,42 Hz, 2H), 2,16-2,31 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 11,32 Hz, 2H), 1,36 (cd, *J* = 4,30, 12,10 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); EM (IEN) *m/z* 392,3 [M+1]⁺.

55 **Ejemplo 121: 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**



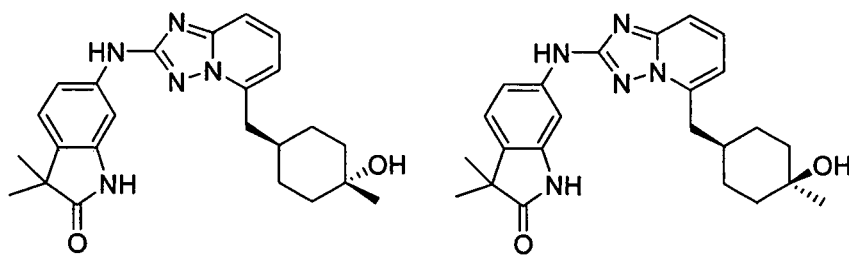
A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(2-tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona. Una solución de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida en tetrahidrofurano se secó sobre tamices moleculares 3 A antes de su uso. Se secó 2,5-dibromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina a alto vacío en el matraz de reacción con una barra de agitación a 40 °C durante la noche antes de su uso. Se añadió *n*-butil-litio (2,96 ml, 4,74°mmol, 1,6 M en hexano) lentamente gota a gota a una solución agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,25 g, 4,51°mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) enfriada con un baño de hielo seco/acetona en atmósfera de nitrógeno. Durante la adición, la reacción se volvió de color amarillo más oscuro y después de color rojo oscuro. Después de 10 min se añadió *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (4,97 ml, 4,97°mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante ~15 min. La mezcla resultante se diluyó con metanol (1 ml) y la mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 10-100 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayor parte del disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con acetato de etilo al 20 % en hexano. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con hexano y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,658 g, 2,122°mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,08 (dd, *J* = 1,17, 8,98 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,42, 8,98 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,17, 7,03 Hz, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 3,42 (td, *J* = 2,15, 11,42 Hz, 2H), 1,80 (dd, *J* = 1,56, 12,89 Hz, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 310,2 [M]⁺, 312,1 [M+2]⁺.

B. 3,3-Dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,050 g, 0,054°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,063 g, 0,109°mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,543°mmol), (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (0,168 g, 0,543°mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0,308 g, 2,226°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Las capas del filtrado se separaron en un embudo de decantación y los extractos orgánicos se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-80 % en hexano) para proporcionar el producto deseado (0,183 g, 0,362°mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 506,2 [M+1]⁺.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Se añadió cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0,700 ml, 0,700°mmol, 1 M en éter dietílico) gota a gota lentamente a una solución agitada de 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,118 g, 0,233°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro después de la adición del reactivo de Grignard. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba lentamente a 0 °C durante 2 h. Se añadió más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0,233 ml, 0,233°mmol, 1 M en éter dietílico) y la solución de color rojo resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0,350 ml, 0,350°mmol, 1 M en éter dietílico) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0,350 ml, 0,350°mmol, 1 M en éter dietílico) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y se agitó en un embudo de decantación. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-100 % en hexano) para proporcionar un sólido impuro de color blanco. EM (IEN) *m/z* 594,5 [M+1]⁺. A los sólidos de color blanco se les añadió ácido acético (5 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 120 °C en un condensador de reflujo durante 85 h. La mezcla resultante se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-60 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con una mezcla de hidróxido de amonio al 5 %, metanol al 45 % y diclorometano al 50 %. El producto salió con el eluyente de hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado (0,035 g, 0,087°mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z* 404,5 [M+1]⁺.

D. 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Se preparó una mezcla de 3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0,035 g, 0,087 mmol) en etanol (6 ml) con agitación. Se adjuntó un colector de distribución de vacío/nitrógeno/hidrógeno de combinación. La atmósfera en el matraz se retiró y se reemplazó por nitrógeno tres veces. Se añadió paladio (al 10 % en peso sobre carbono activado) (4,62 mg, 4,34 mmol) y la atmósfera del matraz se retiró y se reemplazó por hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a 50 °C durante 2 h. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) para mejorar la solubilidad del material de partida y la mezcla resultante se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno a 70 °C durante 10 h. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después una mezcla de hidróxido de amonio al 5 %, metanol al 45 % y diclorometano al 50 %. El producto salió con el eluyente de hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 50 °C para proporcionar el producto deseado (0,034 g, 0,084 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,22, 8,79 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 1,95, 8,20 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 3,12, 11,32 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 2,54, 11,52 Hz, 1H), 3,50 (quin, *J* = 7,32 Hz, 1H), 3,13-3,31 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 13,28 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,25-1,34 (m, 3H), 1,23 (s, 6H); EM (IEN) *m/z* 406,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 122: *trans*-6-(5-((4-Hidroxi-4-metilciclohexil)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y *cis*-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



A. 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Una suspensión de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,500 g, 3,73 mmol, obtenida a partir de piridin-2-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en HBr al 48 % (5 ml) se enfrió a 0 °C y lentamente se trató con una solución de nitrito de sodio (0,386 g, 5,59 mmol) en agua (2 ml) dando como resultado una suspensión de color marrón oscuro con desprendimiento de gas de color marrón. La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de bromuro de cobre (I) (0,642 g, 4,47 mmol) de color morado oscuro en HBr al 48 % (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión de color morado se vertió en agua (15 ml) y la suspensión de color amarillo anaranjado resultante se recogió y se secó para proporcionar un sólido de color naranja que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (eluyendo con diclorometano al 100 %) para proporcionar 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,455 g, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,96 (dt, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,68-7,79 (m, 1H), 7,27 (td, *J* = 1,37, 6,93 Hz, 1H); EM (IEN) *m/z* 197,9 [M]⁺ y 200,1 [M+2]⁺.

B. 6-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,116 g, 0,126 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,146 g, 0,252 mmol), 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,25 g, 1,262 mmol), carbonato de cesio (1,687 g, 5,18 mmol) y 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,349 g, 1,262 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 75 °C durante 3,5 h, después a 65 °C durante la noche. Como quedó material de partida sin reaccionar, la mezcla se calentó a 75 °C durante 3 h adicionales. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol al 20 % en diclorometano con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con metanol al 20 % en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (eluyendo con acetato de etilo al 5-75 % en hexanos). Tanto el análisis por CLEM como por RMN ¹H mostraron que el grupo protector Boc se escindió durante la etapa de purificación. Se aisló 6-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,202 g, 0,689 mmol, rendimiento del 54,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,69-8,75 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 1,18-1,26 (m, 6H); EM (IEN) *m/z* 294,2 [M+1]⁺.

C. 6-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 6-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,200 g, 0,682 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,73 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con *n*-butil litio (1,321 ml, 2,114 mmol, 10,6 M en hexanos). Después de 30 min a baja temperatura, se añadió 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (0,549 g, 2,114 mmol). Después de 20 min, el baño frío se retiró y la reacción se agitó durante la noche. Se observó una conversión de más del 50 % en el trazo

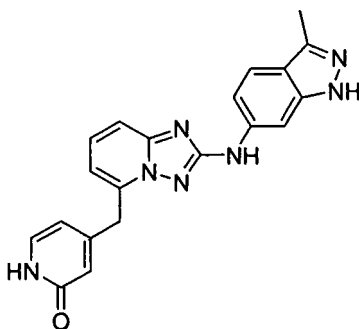
de CLEM limpio. Se añadió agua (10 ml) a la reacción y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se cargó en una mezcla de dimetilformamida/metanol en una columna Biotage de gel de sílice y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 5-100 % en hexanos. Todas las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a sequedad y tuvieron que volver a purificarse mediante cromatografía en columna Biotage usando acetato de etilo al 10-75 % en hexanos. Se aisló 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,091 g, 0,244°mmol, rendimiento del 35,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 372,1 [M+1]⁺.

D. 6-(5-(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 8-metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (0,117 g, 0,758°mmol) en una solución 0,5 M de (1S,5S)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano (1,467 ml, 0,733°mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (0,070 g, 0,086°mmol), carbonato de potasio (0,101 g, 0,733°mmol) y 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,091 g, 0,244°mmol) en dimetilformamida (2,445 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. El análisis por CLEM mostró más del 50 % de conversión en el M+1 deseado, contaminado con material de partida reducido 6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. La reacción se interrumpió con agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage de gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos). Las fracciones que contenían el M+1 deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un aceite de color amarillo claro. EM (IEN) m/z 448,6 [M+1]⁺.

E. 3,3-dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una solución de 6-(5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,081 g, 0,181°mmol) contaminada con 6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona en tetrahidrofurano seco (1,810 ml), se trató con un ácido clorhídrico acuoso 6,0 N (0,5 ml, 3,00°mmol) y se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de 2 h, la conversión controlada por CLEM no había progresado, por lo que se usó ácido adicional: se añadieron 0,5 ml de solución de ácido clorhídrico 6,0 N y se aumentó la temperatura hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo durante la noche. Aunque la desprotección aún no era completa, la reacción se trató. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos). Se aisló 3,3-dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0,048 g, 0,119°mmol, rendimiento del 65,7 %) contaminada con 6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona en forma de un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 404,4 [M+1]⁺.

F. trans-6-(5-((4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Se disolvió 3,3-dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0,052 g, 0,129°mmol) en tetrahidrofurano seco (1,289 ml) y se trataron con una solución comercial 3,0 M de bromuro de metil magnesio en éter dietílico (0,133 ml, 0,400°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color amarillo brillante y se formó un sólido. La reacción controlada mediante análisis por CLEM mostró una conversión incompleta después de 1 h. Se usaron 0,03 ml adicionales de solución de bromuro de metil magnesio a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió después de 3 h con una adición lenta de agua y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo sólido incoloro se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 1 de inyección, 30 min). Los 2 diastereómeros se separaron. Las fracciones correspondientes que contenían el M+1 deseado se combinaron por separado, se retiró el acetonitrilo a presión reducida y el pH se neutralizó con la adición de una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. La estereoquímica se asignó a partir de los desplazamientos químicos. Se aisló trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,006 g, 0,014°mmol, rendimiento del 11,10 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,31 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,01 (d, J = 6,64 Hz, 2H), 2,01 (s a, 1H), 1,49-1,65 (m, 4H), 1,27-1,39 (m, 2H), 1,16 - 1,26 (m, 8H), 1,12 (s, 3H); EM (IEN) m/z 420 [M+1]⁺. cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,006 g, 0,014°mmol, rendimiento del 11,10 %): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,30 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,25 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,98 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 1,92 (s a, 1H), 1,41-1,59 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,22 (s, 8H), 1,06 (s, 3H); EM (IEN) m/z 420 [M+1]⁺.

Ejemplo 123: 4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona



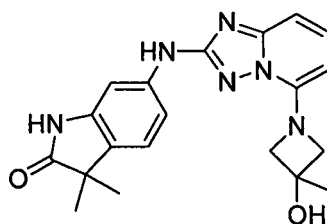
5 **A. N-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** A una solución/suspensión de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 3,73°mmol) en dioxano (4 ml) y agua (4,00 µl) se le añadieron terc-butóxido de sodio (853 mg, 8,87°mmol), 6-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,048 mg, 3,55°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (81 mg, 0,089°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (103 mg, 0,177°mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno y la reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano, después se lavó con salmuera. El producto en bruto se purificó en la columna Biotage, eluyendo con metanol al 0-20 % en diclorometano para proporcionar. *N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (800 mg, 2,296°mmol, rendimiento del 64,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,82 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 7,47-7,72 (m, 3H), 7,34 (dd, *J* = 1,95, 8,59 Hz, 1H), 6,94-7,15 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 2,54, 9,96 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,49 Hz, 2H), 3,71 (ddd, *J* = 6,05, 7,81, 11,52 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 13,28 Hz, 1H), 1,95 (dd, *J* = 2,73, 13,28 Hz, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,50-1,67 (m, 2H).

15 **B. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona** Una solución/suspensión de *N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (600 mg, 1,722°mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-butil litio (1,292 ml, 2,067°mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro. La reacción se agitó durante 15 min, después se añadió una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida (405 mg, 2,067°mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El análisis por CL/EM mostró producto. La mezcla de reacción se inactivó con agua, después se añadió HCl 1N (2 ml). La reacción cambió de color. El producto se extrajo con acetato de etilo dos veces y después se lavó con salmuera. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 12-100 % en hexanos en el Biotage) para producir (2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-piran-2H-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (670 mg, 1,386°mmol, rendimiento del 80 %). EM (IEN): *m/z* 484,4 [M+1]⁺.

30 **C. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona.** A una solución/suspensión de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (670 mg, 1,386°mmol) en dioxano se le añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional EM (IEN): *m/z* 400,4 [M+1]⁺.

35 **D. 4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona.** A una solución/suspensión de 2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-n]piridin-5-il)metanona (400 mg, 0,847°mmol), en un vial de 50 ml a presión, se le añadieron hidrato de hidrazina (1,232 ml, 25,4°mmol), e hidróxido de potasio (1,188 mg, 21,17°mmol) seguidos de etilenglicol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 190 °C y se dejó en agitación durante la noche, después se comprobó por CLEM. Una vez que la reacción se había completado, se añadió agua a la mezcla en bruto y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó en HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 20-100 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna Strata-X para retirar el ácido trifluoroacético, después, el metanol se evaporó al vacío. Se obtuvo 4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol (15 mg, 0,040°mmol, rendimiento del 4,77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,38 (s, 1H), 11,70 (s a, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 1,56, 7,81 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 0,78 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 1,56, 6,64 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 371,7 [M+1]⁺.

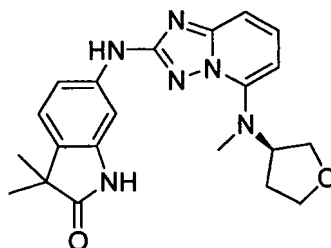
Ejemplo 124: 6-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



A. 1-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilazetidín-3-ol. Se añadieron 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,500 g, 1,806^ommol), 3-metilazetidín-3-ol (0,446 g, 3,61^ommol), carbonato de potasio (0,749 g, 5,42^ommol) y dimetilsulfóxido (2,86 ml) a un vial para microondas y se calentaron a 100 °C durante 16 h. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) en 1,2 L. Las fracciones deseadas se concentraron y después se trituraron en hexanos para proporcionar 1-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilazetidín-3-ol (298,8 mg, 1,055^ommol, rendimiento del 58,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 283,1 [M]⁺, 285,1 [M+2]⁺.

B. 6-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (133,0 mg, 0,145^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (168,0 mg, 0,290^ommol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadieron 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,724^ommol), 1-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-metilazetidín-3-ol (205,0 mg, 0,724^ommol) y carbonato de potasio finamente molido (410,0 mg, 2,97^ommol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dimetilsulfóxido caliente y se filtró a través de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con dimetilsulfóxido caliente. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1,0 ml) y dioxano (2,0 ml) y la solución se calentó a 60 °C durante 1 h. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se trituró en hexanos, se sometió a ultrasonidos, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 6-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona en forma de una sal de hidrocloreto (1,12 mg, 2,70^ommol, rendimiento del 0,373 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*s*6) δ (ppm) 10,43 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,13-7,16 (n 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 7,8 Hz 2H), 1,54 (s, 3H), 1,22 (s, 6H). EM (IEN) m/z 379,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 125: (R)-3,3-Dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



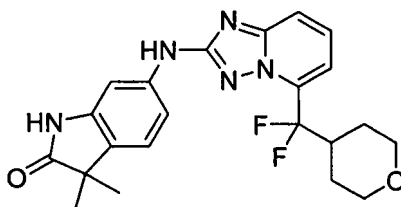
A. (R)-2-Bromo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina. Se calentaron 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,5 g, 5,42^ommol), hidrocloreto de (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina (0,669 g, 5,42^ommol), carbonato de potasio (2,246 g, 16,25^ommol) y dimetilsulfóxido (8,57 ml) en un vial para microondas a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó al vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (4 ml) y diclorometano (4 ml) y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5-100 % en hexanos) en 1,2 l. Las fracciones deseadas se combinaron y los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo al 10 % en hexanos, se filtró, se lavó con hexanos y se secó en vacío para proporcionar (*R*)-2-bromo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (602,0 mg, 2,126^ommol, rendimiento del 39,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 283,1 [M]⁺, 285,1 [M+2]⁺.

B. (R)-2-bromo-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina. Se suspendió (*R*)-2-bromo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (500,0 mg, 1,766^ommol) en 1,2-dimetoxietano (8,83 ml) y

se enfrió a 0 °C. La reacción se purgó con nitrógeno seguido de la adición de hidruro de sodio (89,0 mg, 3,53°mmol, 95 %). La mezcla se dejó en agitación durante 10 min. Se añadió yodometano (330,0 µl, 5,30°mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante 16 h. Se añadió acetato de etilo a la reacción y se dejó en agitación durante 1 min seguido de una extracción con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice en un Emrys Biotage SP1 (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) en 1,2 l. Las fracciones deseadas se combinaron y los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida para proporcionar (R)-2-bromo-*N*-metil-*N*-(tetrahydrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (373,8 mg, 1,258°mmol, rendimiento del 71,2 %). EM (IEN) m/z 297,1 [M]⁺, 299,1 [M+2]⁺.

C. (R)-3,3-Dimetil-6-(5-(metil(tetrahydrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (230,0 mg, 0,251°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (291,0 mg, 0,502°mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (347,0 mg, 1,255°mmol), (R)-2-bromo-*N*-metil-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (373,0 mg, 1,255°mmol) y carbonato de cesio (1227,0 mg, 3,77°mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo y agua, seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en una mínima cantidad de acetato de etilo y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) durante 1,2 l. Se combinaron las fracciones deseadas y los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se trató con dioxanos (4,0 ml) y HCl 4 N en dioxanos (1,0 ml) y se calentó a 70 °C durante 6 h. Los productos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida. Los sólidos se recogieron en hexanos, se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron al vacío para proporcionar (R)-3,3-Dimetil-6-(5-(metil(tetrahydrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona en forma de una sal de hidrocloreuro (222,2 mg, 0,518°mmol, rendimiento del 41,3 %, 100 % de ee). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,34 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,89-4,97 (m, 1H), 3,99 (td, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,23 (s, 6H). EM (IEN) m/z 393,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 126: 6-(5-(Difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



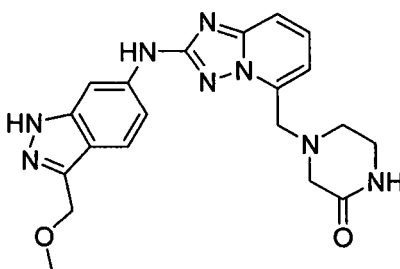
A. 2-Bromo-5-(difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina. Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,845 ml, 6,45°mmol) a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona (0,400 g, 1,290°mmol) en cloroformo (5 ml) en un recipiente sellable. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 50 °C durante 4 h y después a 40 °C durante 12 h. La mezcla resultante se vertió en acetonitrilo (20 ml) con agitación y después se diluyó con metanol (10 ml). La solución de color amarillo resultante se concentró en un evaporador rotatorio y después se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 5-50 % en hexano) para proporcionar 2-bromo-5-(difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (0,317 g, 0,954°mmol, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,04 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,42, 8,98 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,17, 7,42 Hz, 1H), 3,82-3,92 (m, 2H), 3,28 (td, *J* = 3,71, 11,03 Hz, 2H), 3,06-3,24 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 4H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) -109,11 (d, *J* = 14,93 Hz, 2F); EM (IEN) m/z 332,2 [M]⁺, 334,2 [M+2]⁺.

B. 6-(5-(Difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,085 g, 0,093°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,108 g, 0,187°mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *Terc*-butilo (0,284 g, 1,027°mmol), 2-bromo-5-(difluoro (tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (0,310 g, 0,933°mmol), carbonato de potasio finamente molido (0,529 g, 3,83°mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, se filtró a través de Celite y la torta

del filtro se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Las capas del filtrado se separaron en un embudo de decantación. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en diclorometano y se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) (acetato de etilo al 20-80 % en hexano) para proporcionar 6-(5-(difluoro (tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo (0,423 g, 0,802^ommol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9,97 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,03, 8,59 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,95, 8,20 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,17, 7,03 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,36-3,54 (m, 1H), 3,27 (td, J = 2,34, 11,32 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,44-1,58 (m, 4H), 1,32 (s, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) -109,47 (s, 2F); EM (IEN) m/z 528,4 [M+1]⁺.

C. 6-(5-(Difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución agitada de 6-(5-(difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo (0,416 g, 0,789^ommol) en ácido acético (7 ml) se calentó a 110 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. La solución de color amarillo resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después una mezcla de hidróxido de amonio al 5 %, metanol al y diclorometano al 50 %. El producto salió con el eluyente de hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 45 °C para proporcionar 6-(5-(difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,141 g, 0,330^ommol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10,35 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,22, 8,79 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 3,86-3,96 (m, 2H), 3,36-3,51 (m, 1H), 3,27 (td, J = 2,54, 11,42 Hz, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,23 (s, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)-109,47 (d, J = 14,93 Hz, 2F); EM (IEN) m/z 428,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 127: 4-((2-(3-(Metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona

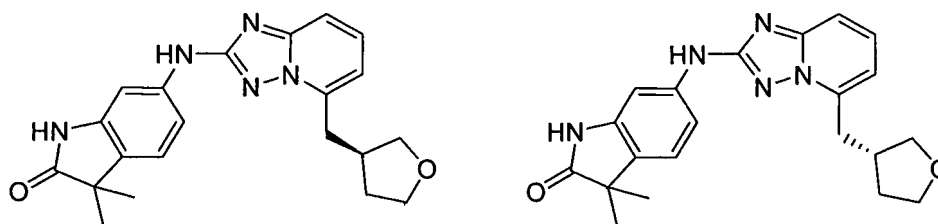


A. 4-((2-(3-(Metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,074 g, 0,081^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,094 g, 0,163^ommol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó brevemente con un lanzallamas hasta que estuvo muy caliente y después se añadió a 3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (0,250 g, 0,813^ommol), 4-((2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,252 g, 0,813^ommol), carbonato de potasio finamente molido (0,461 g, 3,33^ommol) y 1,4-dioxano (2 ml) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se insufló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 5,5 h. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente se diluyó la mezcla de reacción con metanol al 20 % en diclorometano con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con metanol al 20 % en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, se disolvió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 15-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 45 °C para proporcionar 4-((2-(3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,133 g, pureza del 90 %, 0,223^ommol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color amarillo.

B. 4-((2-(3-(Metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. se añadió HCl 6 M en agua (0,410 ml, 2,459^ommol) a una mezcla agitada de 4-((2-(3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0,132 g, 0,246^ommol) en etanol (5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 60 °C en un condensador de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMSO caliente, se diluyó con metanol, se filtró y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-30 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de

amonio al 5 % en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 5 % en eluyente de metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 45 °C para proporcionar el producto deseado (0,012 g, 0,030 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,67 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 1,76, 8,79 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17-3,27 (m, 4H), 2,80 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H); EM (IEN) *m/z* 407,5 [M+1]⁺.

Ejemplo 128: (R)-3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona y (S)-3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino) indolin-2-ona



10 **A. N-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida.** Una solución de N-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (5,0 g, 19,5 mol) en tolueno se enfrió a 3-5 °C y se añadió una solución de cloruro de isopropil magnesio en tetrahidrofurano (24,4 ml, 2 M) gota a gota durante un período de 1 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Después de que la mezcla resultante se agitara a 5 °C durante 12 h, se añadió N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida seca (4,65 g, 29,3 mol) durante 20 min a 10-15 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a esa temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-50 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida (4,8 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,87 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

15 **B. N-(6-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida.** A una solución de N-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida (4,7 g, 17,0 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,30 g, 34,0 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró. El residuo se lavó con agua y se secó para proporcionar N-(6-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (4,0 g, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,16 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,12-3,68 (m, 6H), 2,63 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

20 **C. N-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida.** A Una solución de N-(6-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (3,95 g, 14,2 mmol) y trietilamina (1,44 g, 14,2 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,62 g, 14,2 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético (5 ml). Se añadió polvo de cinc (4,62 g, 71 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) y se neutralizó a pH = 9 con solución de hidróxido de sodio acuoso (5 N). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo) para proporcionar N-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (2,8 g, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

30 **D. 6-((Tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina.** Una mezcla de N-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (2,8 g, 10,7 mmol) e hidróxido de potasio en solución acuosa (10 ml, 2 M) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sodio sulfato, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina (1,5 g, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,66 (s, 1H).

40 **E. 5 ((Tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.** Una solución de 6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina (1,5 g, 8,4 mmol) y carbonisotiocianatido de O-etilo (1,1 g, 8,4 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (15 ml) y etanol (15 ml). Se añadió una solución/mezcla de solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) y N,N-etilidisopropilamina (3,26 g,

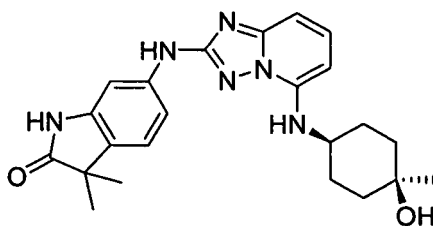
50

25,3°mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1:1, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a 70 °C durante la noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,7 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,34 (m, 2H), 6,64 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 6,4 Hz 1H), 4,56 (s a, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,69 (s, 1H).

F. 3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona. Una mezcla desgasificada de 5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (700 mg, 3,21°mmol), 6-yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (1,6 g, 3,85°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (294 mg, 0,32°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (372 mg, 0,64°mmol) y carbonato de cesio (2,09 g, 6,42°mmol) en dioxano (20 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno; la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (500 mg, rendimiento del 31 %). EM (IEN): *m/z* 508,4 [M+]⁺.

G. (R)-3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona y (S)-3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. A una solución de 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (500 mg, 0,95°mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de dioxano (10 ml) y solución acuosa de amoniaco (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 24-54 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 13 min) para proporcionar 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (200 mg, rendimiento del 54 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético. Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Instrumento: Berger multigram™ SFC, Mettler Toledo Co, Ltd; Columna: OJ 250°mm * 20°mm, 5 um; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: EtOH, A:B = 65:35 a 40 ml/min; Temperatura de la columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 10 MPa; Temp de la boquilla: 60 °C; temp del Evaporador: 20 °C; temp del reortador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm). El primer enantiómero eluyó a 8,42 min (35 mg, 96,14 % de ee): RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,34 (m, 6H); EM (IEN): *m/z* 378,2 [M+]⁺. El segundo enantiómero eluyó a 8,90 min (36 mg, 100 % de ee): RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,34 (m, 6H); EM (IEN): *m/z* 378,2 [M+]⁺.

Ejemplo 129: cis-6-(5-(4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

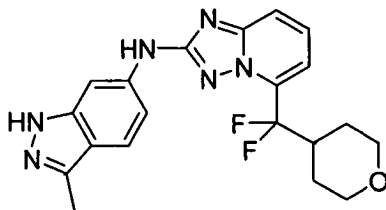


A. cis-4-(2-Bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol. Una mezcla de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (639 mg, 2,3°mmol), cis-4-amino-1-metilciclohexanol (300 mg, 2,3°mmol) y trietilamina (464 mg, 4,6°mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 125 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol (150 mg, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,56 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,70 (m, 8H), 1,20 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 326,6 [M+]⁺.

B. cis-6-(5-(4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol (400 mg, 1,2°mmol), 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 1,2°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-

dimetilxanteno (69 mg, 0,12°mmol) y carbonato de cesio (585 mg, 1,8°mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (55 mg, 0,06°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El dioxano se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar *cis*-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (100 mg, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 7,47 (m, 2H), 7,16 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 11H); EM (IEN): *m/z* 421,3 [M+1]⁺.

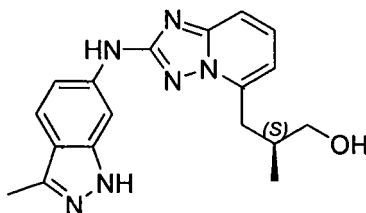
Ejemplo 130: 5-(Difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-Bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (4,26 ml, 32,2°mmol) a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (2 g, 6,45°mmol) en cloroformo (40 ml) en un matraz de alta presión en atmósfera de nitrógeno. El matraz se selló y se calentó a 50 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió con metanol (1 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-50 % en hexano), para proporcionar el producto deseado (1,7 g, 5,12°mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) *m/z* 334,2 [M+2]⁺.

B. 5-(Difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,082 g, 0,090°mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,105 g, 0,181°mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (0,209 g, 0,903°mmol), 2-bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,3 g, 0,903°mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0,372 g, 2,69°mmol). La mezcla resultante se selló y se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se disolvió en metanol al 50 % en dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 20-70 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotatorio y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 M (25 ml) y se agitó durante 5 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-40 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido de amonio al 10 % en caliente en metanol. El producto salió con el hidróxido de amonio al 10 % en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se cristalizó en acetato de etilo en hexano y se secó a alto vacío a 40 °C para proporcionar el producto deseado (0,165 g, 0,414°mmol, rendimiento del 45,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,41 (s, 1H) 10,00 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,81 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H) 7,62-7,75 (m, 1H) 7,56 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H) 7,30 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H) 7,24 (dd, *J* = 8,79, 1,76 Hz, 1H) 3,92 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H) 3,38-3,58 (m, 1H) 3,27 (td, *J* = 11,13, 3,12 Hz, 2H) 2,44 (s, 3H) 1,40-1,66 (m, 4H). EM (IEN): *m/z* 399,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 131: (S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol



A. 3-(2-(bis(terc-Butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo. A una

mezcla de N,N-di-*terc*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (3,0 g, 7,26°mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio(0) (2,097 g, 1,815°mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió a temperatura ambiente tetrahidrofurano seco (12,10 ml). Después, se añadió una solución 0,5 M de bromuro de (R)-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc (II) puro en tetrahidrofurano (43,6 ml, 21,78°mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con hielo y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Una gran cantidad de sales se separó lentamente de los extractos de color amarillo brillante. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en un pequeño volumen de diclorometano, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (acetato de etilo al 5-100 % en hexanos seguido de metanol al 10 % en acetato de etilo). El producto se eluyó en forma de una mezcla de producto mono-Boc-prottegido y desprottegido, contaminado con óxido de trifenilfosfina. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un aceite de color amarillo que se convirtió en una espuma al vacío. Se aisló 3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo (3,6 g, 8,29°mmol, rendimiento de > 95 %) contaminado con 3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo y óxido de trifenilfosfina sin más intento de retirar el contaminante; EM (IEN) *m/z* 235,2 [M+1]⁺.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo. Una suspensión de una mezcla de 3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo y 3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo (1,1 g, 3,29°mmol) en diclorometano (5 ml) se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (5,0 ml, 64,9°mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el aceite de color naranja resultante se suspendió en metanol (3 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-65 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 30 min, 1 ejecución). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo (0,511 g, 1,467°mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) 7,76 (ddt, *J* = 1,00, 7,80, 9,76 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 3H); EM (IEN) *m/z* 235,3 [M+1]⁺.

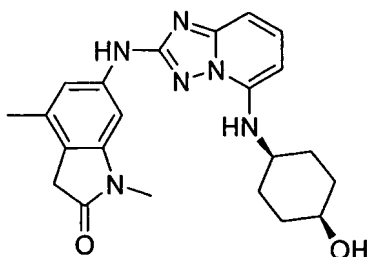
C. 2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propanoato de (2S)-metilo. Una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo (0,25 g, 0,718°mmol), 6-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0,254 g, 0,861°mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,083 g, 0,144°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,066 g, 0,072°mmol) y carbonato de cesio (1,403 g, 4,31°mmol) en dioxano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 75 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (acetato de etilo al 5-100 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se aisló 2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propanoato de (2S)-metilo (0,201 g, 0,448°mmol, rendimiento del 62,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,89 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,17, 5,47 Hz, 1H), 7,46-7,60 (m, 3H), 7,18-7,28 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H), 5,55-5,68 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,32 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 2,73 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 5,86 Hz, 3H), 3,48 (dd, *J* = 6,64, 10,15 Hz, 1H), 3,21-3,32 (m, 3H), 2,38-2,45 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,59 (s a, 2H), 1,22 (dd, *J* = 1,95, 6,64 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 449,6 [M+1]⁺.

D. (2S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-1-ol. Una suspensión de 2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propanoato de (2S)-metilo (0,2 g, 0,446°mmol) en tetrahidrofurano seco (1,784 ml) se enfrió a -78 °C y se hizo reaccionar con una solución 1,0 M de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano/heptano (0,892 ml, 0,892°mmol). Después de 30 min a baja temperatura, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min adicionales. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se aisló (2S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-1-ol (0,191 g, 0,454°mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,85 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, *J* = 12,00 Hz, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,86-3,02 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 5H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,58 (s a, 2H), 0,87-1,00 (m, 3H); EM (IEN) *m/z* 221,3 [M+1]⁺.

E. (S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-1-ol. Una suspensión de (2S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-1-ol (0,111 g, 0,264°mmol) en metanol (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa 6,0 N de ácido clorhídrico (1,0 ml, 6,00°mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. Después, el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando un sólido de color blanquecino. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (acetonitrilo al 10-60 % + ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 %, 2 veces, 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa 1,75 M de carbonato de potasio. Tras la retirada del disolvente orgánico, se formó un precipitado de color blanco que se

recogió por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. El sólido se secó a alto vacío durante 2 h. Se aisló (S)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-1-ol (0,056 g, 0,166^ommol, rendimiento del 63,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,31 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,40-7,58 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 4,56-4,67 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,64 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 337,0 [M+1]⁺.

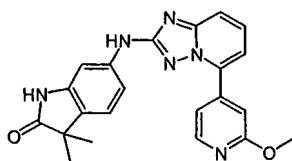
Ejemplo 132: cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona



A. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolina-2,3-diona. Una mezcla de 6-bromo-1,4-dimetilindolina-2,3-diona (0,34 g, 1,338^ommol), *cis*-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (0,446 g, 1,804^ommol), carbonato de cesio (1,308 g, 4,01^ommol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,245 g, 0,268^ommol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,310 g, 0,535^ommol) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó durante 2 min y después se agitó a 90 °C durante 17 h. La solución de reacción enfriada se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con diclorometano y metanol. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,22 g, rendimiento del 39,1 %). EM (IEN) *m/z* 421,5 [M+1]⁺.

B. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona. Una suspensión de *cis*-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2,3-diona (200 mg, 0,476^ommol) en hidrato de hidrazina (4,6 ml, 95^ommol) se calentó a 140 °C en el microondas durante 2,25 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano). El sólido resultante se trituró con metanol y etanol, para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,53 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 4H). EM (IEN) *m/z* 407,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 133: 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



A. 2-Bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina. Una solución desgasificada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (540 mg, 1,96^ommol), ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico (300 mg, 1,96^ommol), solución de carbonato sodio saturado (3,92 ml) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (143 mg, 0,196^ommol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 5 horas. Después de un período de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (340 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H); EM (IEN): *m/z* 304,9 [M+1]⁺.

B. 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 2-Bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (334 mg, 1,1^ommol), 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (303 mg, 1,1^ommol), carbonato de cesio (717 mg, 2,2^ommol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (127 mg, 0,22^ommol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (101 mg, 0,11^ommol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-100 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido. EM (IEN): *m/z* 501,1 [M+1]⁺.

C. 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona-. Una solución de 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,46^ommol) en una solución de hidrocloreto metanólico (10 ml, 2 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 35-65 %: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,075 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,075 %, durante 15 min) para proporcionar 6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona en forma de una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió en una sal de hidrocloreto (102 mg, rendimiento del 55,4 %). RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm) 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 4,21 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); EM (IEN): *m/z* 401,2 [M+1]⁺.

5.2 Ejemplos biológicos

5.2.1 Protocolo de ensayo de HTRF de Syk

Se prepararon compuestos de ensayo a una concentración de 1,5^omM en DMSO seguido de 3 diluciones en placas de polipropileno Greiner de 394 pocillos. Después se realizó una dilución 1:4 de los compuestos mediante una transferencia de 8 µl/pocillo desde las placas de polipropileno a 24 µl/pocillo de Tampón de Ensayo en placas negras de 384 pocillos Costar 3710. Se añadieron cinasas (13 µl/pocillo) o tampón de ensayo solamente (controles de fondo; HEPES 50^omM pH 7,6, DTT 1^omM, MgCl₂ 10^omM, Triton X100 al 0,01 %, BSA al 0,01 % y EDTA 0,1^omM) a placas negras de 384 pocillos Costar 3710 para los ensayos de HTRF (Carna Biosciences) y se añadió el compuesto de la placa de dilución 1:4. Se añadió mezcla de partida de Syk (ATP 87,5 µM, péptido sustrato 80 nM (American Peptide Company 332,722) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió Solución de Parada de Syk (EDTA 120 mM en tampón de dilución) a la placa de ensayo de HTRF de Syk y se incubó a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos. Se añadió Mezcla de Anticuerpo de Syk (Estreptavidina Dilight 647 4,86 µg/ml (Pierce 21824); Eu-anti-fosfotirosina Lance 1 µg/ml (PerkinElmer AD0069)), a la placa de ensayo de HTRF de Syk y la mezcla se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante > 4 h. Se leyó la fluorescencia resuelta en el tiempo en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos de HTRF se realizaron usando excitación de 320 nm, retardo de 60 µs, emisión de 665 nm y 615 nm. Los datos se expresaron mediante la división de las emisiones a 665 nm por las emisiones 615 nm.

5.2.2 Ensayo enzimático de PLK1 de HTRF-Ulight

El ensayo que se describe a continuación está diseñado para medir la actividad de la cinasa PLK1 a través de la transferencia de fosfato a un sustrato peptídico. El ensayo de la cinasa PLK1 se realizó en una placa de color negro de 384 pocillos (n.º 3710 del catálogo de Corning) a un volumen final de 25 µl. El ATP se usó a una concentración final de 3 µM, 1X la Km aparente. La cinasa PLK1 se adquirió en Carna Biosciences (n.º 05-157 del catálogo) y se diluyó en Tampón de Ensayo (HEPES 50 mM pH 7,6, DTT 1 mM, MgCl₂ 10^omM, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,01 %, EDTA 0,1^omM) para proporcionar una concentración de ensayo final de 15 ng/pocillo (11 nM). El sustrato peptídico, Péptido ULight-p70 S6K (Thr389) y Anticuerpo Europeo-anti-fosfo-p70 S6K (Thr389) se adquirieron de PerkinElmer (n.º TRF0126, TRF0214 del catálogo). El compuesto de ensayo se diluyó en DMSO al 100 % y se añadió 0,5 µl a 14,5 µl de cinasa. La enzima y el compuesto se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inició con la adición de 10 µl de ATP 2,5X y péptido ULight-p70S6K 2,5X (condición de ensayo final 25 nM) en tampón de ensayo. Las reacciones se dejaron transcurrir durante 90 minutos antes de la adición de 10 µl de solución de parada/mezcla de detección (EDTA 14^omM, Eu-anti-fos-p70 AC final 0,5 nM). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, las reacciones se leyeron en el Envision (excitación a 330 nm y filtros de emisión a 665 nm y 615 nm).

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un valor de Cl₅₀ de < 10 µM, teniendo algunos compuestos una Cl₅₀ de < 1 µM y otros una Cl₅₀ de < 0,1 µM.

5.2.3 Protocolo de ensayo de HTRF de FLT3

Se prepararon compuestos de ensayo a una concentración de 1,5^omM en DMSO seguido de 3 diluciones en placas de polipropileno Greiner de 394 pocillos. Después se realizó una dilución 1:4 de los compuestos mediante una transferencia de 8 µl/pocillo desde las placas de polipropileno a 24 µl/pocillo de Tampón de Ensayo (HEPES 50^omM pH 7,6, DTT 1^omM, MgCl₂ 10^omM, Triton X100 al 0,01 %, BSA al 0,01 % y EDTA 0,1^omM) en placas negras de 384 pocillos Costar 3573. Se añadieron cinasas (13 µl/pocillo de FLT3 154 ng/ml, SignalChem FI2-11G-05) o tampón de ensayo solamente (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos Costar 3573 y se añadió compuesto (2 µl/pocillo) de la placa de dilución 1:4. Se añadió mezcla de sustrato/detección (10 µl/pocillo) (ATP 1250 µM, Precursor Gastin 500 nM (Tyr 87) Péptido Biotinilado (Cell Signaling Technology 1310), estreptavidina 1,65 µg/ml (30 nM) Dilight 649 (Pierce 21845), Lance Eu-anti-fosfotirosina 750 ng/ml (PerkinElmer AD0069)) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron 10 µl/pocillo de una mezcla de EDTA 60^omM/Triton X100 al 0,01 % a la placa de ensayo de HTRF de FLT3 y se mezcló en un agitador durante 2 minutos. La mezcla se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante > 1 h. Se leyó la fluorescencia resuelta en el tiempo en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos de HTRF se realizaron excitación de 320 nm, retardo de 60 µs, emisión de 665 nm y 615 nm. Los datos se expresaron mediante la división de las

emisiones a 665 nm por las emisiones 615 nm.

Se mostró que los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se demostrará que tienen, un valor de CI_{50} de $< 10^{\circ}\mu M$, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de $< 1 \mu M$ y otros una CI_{50} de $< 0,1 \mu M$.

5 5.2.4 Protocolo de ensayo de HTRF de JAK2

Se prepararon compuestos de ensayo a una concentración de $1,5^{\circ}mM$ en DMSO seguido de 3 diluciones en placas de polipropileno Greiner de 384 pocillos. Después se realizó una dilución 1:4 de los compuestos mediante una transferencia de $8 \mu l$ /pocillo desde las placas de polipropileno a $24 \mu l$ /pocillo de Tampón de Ensayo (HEPES $50^{\circ}mM$ pH 7,6, DTT $1^{\circ}mM$, $MgCl_2$ $10^{\circ}mM$, Triton X100 al 0,01 %, BSA al 0,01 % y EDTA $0,1^{\circ}mM$) en placas negras de 384 pocillos Costar 3573. Se añadieron cinasas ($13 \mu l$ /pocillo de JAK2 $4,6 ng/ml$, Millipore 15-511) o tampón de ensayo solamente (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos Costar 3573 y se añadió compuesto ($2 \mu l$ /pocillo) de la placa de dilución 1:4. Se añadió mezcla de sustrato/detección ($10 \mu l$ /pocillo) (estreptavidina Dilight 647 $30 nM$ (Pierce 21824), Eu-anti-fosfo-Tirosina $750 ng/ml$ PerkinElmer AD0069), ATP $37,5^{\circ}\mu M$ y FLT3 $500 nM$ (Tyr 589) Péptido biotinilado (Cell Signaling Technology 1305) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron $10 \mu l$ /pocillo de una mezcla de EDTA $60^{\circ}mM$ /Triton X100 al 0,01 % a la placa de ensayo de HTRF de JAK2 y se mezcló en un agitador durante 2 minutos. La mezcla se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante $> 1 h$. Se leyó la fluorescencia resuelta en el tiempo en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos de HTRF se realizaron excitación de $320 nm$, retardo de $60 \mu s$, emisión de $665 nm$ y $615 nm$. Los datos se expresaron mediante la división de las emisiones a $665 nm$ por las emisiones $615 nm$.

20 Se mostró que los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se demostrará que tienen, un valor de CI_{50} de $< 10^{\circ}\mu M$, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de $< 1 \mu M$ y otros una CI_{50} de $< 0,1 \mu M$.

5.2.5 Protocolo de ensayo funcional de Syk: expresión de CD69 en células B primarias estimuladas con anti-IgM

25 Se purificaron células B primarias a partir de preparaciones de células de capa leucocítica obtenidas de donantes humanos sanos en el Banco de Sangre de San Diego (SDBB, por sus siglas en inglés). Las células se mantuvieron en RPMI/FBS al 10 %. Las células se contaron y la densidad celular se ajustó a $1 mln/ml$ en medio de crecimiento RPMI. Se preparó una placa de tratamiento previo con compuesto en un formato de 96 pocillos de fondo redondo con un volumen suficiente de células para cubrir el número deseado de pocillos, suponiendo $50 \mu l$ de células/pocillo en la placa de tratamiento. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyeron 1:50 en medio de crecimiento RPMI. Se añadieron $22 \mu l$ de la solución de compuesto diluido a $200 \mu l$ de células en la placa de tratamiento previo con compuesto. La mezcla se colocó en una incubadora de cultivos tisulares durante 30-60 minutos. Se preparó solución anti-IgM $20 \mu g/ml$ en medio de crecimiento RPMI y se añadieron $50 \mu l$ por pocillo a una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos (placa de estimulación celular). Se añadieron $50 \mu l$ de células pretratadas con compuesto a la placa que contenía anti-IgM usando una pipeta multicanal y la mezcla se incubó durante 12-14 horas a $37^{\circ}C$. Después de la incubación, la placa se centrifugó a $1200 rpm$ durante 5 minutos y el medio se retiró. Se añadieron $100 \mu l$ de solución de anticuerpo CD69 por pocillo, la placa se golpeó suavemente para mezclar, después se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos de incubación la placa se centrifugó y se lavó una vez con $250 \mu l$ de tampón de tinción, después se centrifugó para recuperar el sedimento celular final que se resuspendió en $100 \mu l$ de tampón de tinción y se leyó en el citómetro para determinar el % positivo.

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un valor de CI_{50} de $< 10 \mu M$, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de $< 1 \mu M$ y otros una CI_{50} de $< 0,1 \mu M$.

5.2.6 Ensayo funcional de Syk: Secreción de beta-hexosaminidasa dependiente de IgE desde la estirpe de mastocitos humanos LAD2

45 Se sembraron en placas células LAD2 (NIH; Kirshenbaum, *et al.*, *Leukemia Research* 27:677-682, 2003) en un formato de 96 pocillos, sensibilizadas a través de $Fc\epsilon R$ con NP-IgE y desgranuladas por reticulación con NP₁₆-BSA. Los sobrenadantes se recogieron y los componentes de los gránulos secretores, incluyendo la beta-hexosaminidasa se midieron en diversos ensayos colorimétricos.

50 En resumen, las células LAD2 se desalojaron suavemente de un matraz de cultivo, se recogieron y se centrifugaron a $1200 rpm$ durante 5 minutos. El medio de cultivo gastado se retiró y se guardó y las células se resuspendieron a $0,8-1$ millón/ml en medio de cultivo gastado. Se sembraron en placas $100 \mu l$ de NP-IgE $0,5 \mu g/ml$ en el medio de cultivo gastado en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Se añadieron $100 \mu l$ de células a la placa y se colocó de nuevo en una incubadora de cultivos tisulares durante 12-14 horas para sensibilizar las células y cargar los receptores $Fc\epsilon R$. Después de una incubación de 12 a 14 horas la placa se centrifugó a $1200 rpm$ durante 5 minutos. 55 El medio se retiró con una pipeta multicanal y los sedimentos celulares se resuspendieron en $100 \mu l$ de tampón de Tyrode modificado. Las células se dejaron reposar durante 3,5 horas en una incubadora de cultivos tisulares. Los compuestos se diluyeron 1:50 en tampón de Tyrode modificado y después se añadieron $11 \mu l$ de solución de compuesto a cada pocillo (proporcionando una concentración final de DMSO del 0,2 %). El compuesto se preincubó

- durante 30-60 minutos en una incubadora de cultivos tisulares. Después de la preincubación se añadieron 12 μ l de NP₁₆-BSA 1,0 μ g/ml diluido en tampón de Tyrode modificado, haciendo un volumen total en el pocillo de 123 μ l. Puede añadirse ionomicina a 100 nM final en lugar de NP-BSA como control para la estimulación independiente de Syk. La placa se incubó en una incubadora de cultivos tisulares durante 90 minutos. Después de la incubación la placa se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos y se transfirieron 75 μ l de sobrenadante (SN) a una placa de 96 pocillos vacía para su almacenamiento. El SN restante se retiró de la placa de células y se desechó. Se añadieron 125 μ l de Triton X-100 al 0,1 % en tampón de Tyrode Modificado al sedimento celular, se pipetearon arriba/abajo para lisar las células y la mezcla se incubó en hielo durante 15 min. Se añadieron 30 μ l de SN de la placa de almacenamiento o 5 μ l de lisado de sedimento celular más 25 μ l de solución de Triton al 0,1 % a una nueva placa de 96 pocillos de fondo plano en disposición idéntica para la lectura de placa final. Se añadieron 150 μ l de sustrato PNAG a todos los pocillos y la placa se incubó a 37 °C durante 1 hora. Se añadieron 50 μ l de Solución de parada (glicina 0,32 M, 2,4 g/100 ml; carbonato de sodio 0,2 M, 2,5 g/100 ml) a cada pocillo y la placa se leyó inmediatamente a 405 nm. Los datos se expresan como % de liberación por pocillo (después de restar la señal de fondo de todos los pocillos) = $100 \times (\text{SN} / (\text{SN} + 6 \times \text{lisado celular}))$.
- Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un valor de CI_{50} de < 10 μ M, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de < 1 μ M y otros una CI_{50} de < 0,1 μ M.

5.2.7 Ensayo celular en macrófagos derivados de CD14+

- Se aislaron células monocíticas CD14+ humanas criopreservadas a partir de sangre periférica de donantes controlados, sanos, que recibieron G-CSF (Neupogen) durante 4 días para movilizar las células a la sangre periférica (Lonza). Los monocitos CD14+ se aislaron usando la selección inmunomagnética positiva dirigida contra CD14. Las células se cultivaron en medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, FBS al 10 % y penicilina + estreptomina y después se sembraron a 50.000 células/200 μ l/pocillo de medio de crecimiento complementado con 100 ng/ml de GM-CSF (Pepro Tech) durante 5 días en una incubadora con CO₂ al 5 % y 37 °C para diferenciar las células en macrófagos. Después de la diferenciación, los macrófagos derivados de CD14+ se pretrataron con compuesto durante 30 minutos y se estimularon con anti-IgG humana de cabra conjugada con Biotina-SP (Jackson ImmunoResearch Labs) durante 8 horas en un formato de 96 pocillos en una incubadora con CO₂ al 5 % y 37 °C. Después de la incubación, se recogieron 100 μ l/pocillo de sobrenadante y se transfirió a una nueva placa de fondo en U 96 para la medición de TNF- α usando el ensayo de citocinas TNF- α humana mesoescala Discovery.
- Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un valor de CI_{50} de < 10 μ M, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de < 1 μ M y otros una CI_{50} de < 0,1 μ M.

5.2.8 Protocolo de ensayo de biomarcador de Syk: Medición de fosfoBLNK mediante PhosFlow en células Ramos estimuladas con anti-IgM.

- Se suspendieron células de linfoma de células B Ramos (clon RA1, CRL1596; ATCC) a 1 ml/ml en medio de cultivo gastado. Se preparó una placa de tratamiento previo con compuesto en un formato de 96 pocillos de fondo redondo con un volumen suficiente de células para cubrir el número deseado de pocillos, suponiendo 50 μ l de células/pocillo en la placa de tratamiento (p. ej., para 4 pocillos se añadieron 200 μ l de células). En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyeron a 1:50 en medio de cultivo gastado. Se añadieron 22 μ l de compuesto diluido a 200 μ l de células en la placa de pretratamiento con compuesto y la placa se colocó de nuevo en la incubadora de cultivos tisulares durante 30-60 minutos. Se añadieron 50 μ l de anti-IgM (anti-IgM humana de cabra fragmento F(ab') AffiniPure (Jackson, n.º 109-006-129 del catálogo, 1,3 mg/ml) (40 μ g/ml en medio de cultivo gastado) por pocillo en una nueva placa de 96 pocillos de fondo redondo (placa de estimulación celular). Usando una pipeta multicanal, se añadieron rápidamente 50 μ l de células pretratadas con compuesto a la placa que contenía anti-IgM y la placa se colocó de nuevo en la incubadora de cultivos tisulares durante 10 minutos. Se añadió un volumen igual (100 μ l) de reactivo CytoFix precalentado a todos los pocillos de la placa de estimulación celular y la placa se colocó de nuevo en la incubadora de cultivos tisulares durante 10 minutos, después se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos. El medio se desechó suavemente y la placa se secó con papel secante. Se añadió tampón Perm/Wash (100 μ l) a todos los pocillos y la placa se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos. El medio se desechó suavemente y la placa se secó con papel secante. Después, las células se lavaron tres veces con 200 μ l de tampón de tinción de BSA (BD Pharmingen, n.º 554657 del catálogo), se centrifugó la placa y el sobrenadante se retiró. Se añadieron 100 μ l de solución de anticuerpo pBLNK (PE anti-fosfoBLNK de ratón (pY84, BD Pharmingen, n.º 558442 del catálogo) por pocillo a la placa, se mezcló suavemente y después se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos. La placa se lavó una vez con 200 μ l de tampón de tinción de BSA, se centrifugó y se retiró el sobrenadante. El sedimento celular final se resuspendió en 100 μ l de tampón de tinción de BSA y se leyó en un citómetro.
- Los compuestos de heteroarilo tienen, o se espera que tengan, una CI_{50} por debajo de 30 μ M en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI_{50} por debajo de 10 μ M y otros una CI_{50} por debajo de 1 μ M.

5.2.9 Protocolo de ensayo de biomarcador de Syk: expresión de fY525/526) en células HEK 293 que expresan TEL-Syk inducida por tetraciclina por transferencia Western intracelular.

Un clon estable que expresaba la proteína Tel-Syk, que contenía Tel N-terminal (aa 1-336) fusionado al dominio catalítico (aa 341-612) de Syk, se generó en la estirpe celular HEK 293 T-REX™. Las células se mantuvieron en DMEM/FBS al 10 % libre de tetraciclina con 0,5 mg/ml de zeocina y 5 µg/ml de blasticidina. Las células se sembraron a 50.000 por pocillo en una placa negra de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina y reposaron durante la noche a 37 °C, CO₂ al 5 %. La expresión de Tel-Syk se induce con 1 µg/ml de tetraciclina durante 6 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de la inducción, las células se trataron con compuestos diluidos durante 90 minutos. Después de la incubación del compuesto, las células se fijaron en 150 µl de formaldehído al 4 % durante 20 min, después se permeabilizaron en PBS + Triton X-100 al 0,1 % lavando cinco veces durante 5 minutos durante un total de 25 minutos. La placa se bloqueó con 100 µl de tampón de bloqueo Odyssey (Licor) durante al menos 90 min, después se incubó en 100 µl de solución de anticuerpo primario (pY525/526 anti-Syk de conejo a 1:1000 y anti-V5 de ratón a 1:2500 en tampón de bloqueo Odyssey) durante la noche a 4 °C en una plataforma oscilante. La placa se lavó 5 veces durante 5 minutos con PBS + Tween-20 al 0,1 % (PBST) en un agitador a temperatura ambiente. La solución de anticuerpo secundario (anti-AF680 de conejo a 1:1000 y anti-IR800 de ratón a 1:1000 en tampón de bloqueo Odyssey) se añadió a 100 µl por pocillo y la placa se incubó durante una hora a temperatura ambiente, agitando. Después, la placa se lavó 5 veces durante 5 minutos con PBST y el tampón se retiró por aspiración después del lavado final. La placa se exploró en el Licor Odyssey y la expresión de pSyk se normalizó a V5.

Los compuestos de heteroarilo tienen, o se espera que tengan, una CI₅₀ por debajo de 30 µM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI₅₀ por debajo de 10 µM y otros una CI₅₀ por debajo de 1 µM.

5.2.10 Ensayo funcional de Syk: Ensayo de viabilidad Cell-Titer Glo en SU-DHL-4, SU-DHL-5 y células de Pfeiffer

El ensayo se diseñó para medir la actividad citotóxica de los compuestos de heteroarilo en las células DLBCL. Las células SU-DHL-4, SU-DHL-5 y Pfeiffer se obtuvieron de DSMZ (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares). El medio de cultivo era RPMI-1640 complementado con un 10 % de suero fetal bovino (FBS) y 100 unidades/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomina.

En resumen, 100 µl de una suspensión de células que contenían 10.000 células se sembraron en cada pocillo de las placas de pared opaca de 96 pocillos. Los compuestos y los controles se diluyeron en serie en DMSO y medio de cultivo de acuerdo con el protocolo de dilución del compuesto patrón. Se añadieron 11 µl de diluciones del compuesto, incluyendo el control de DMSO, por triplicado a las células usando una pipeta de repetición. Esto proporcionó una concentración final de 30°µM, 10° µM, 3° µM, 1° µM y 0,3 µM que contenía DMSO al 0,2 % en cada pocillo. Después de 72 h de tratamiento con compuesto, la viabilidad celular se determinó con reactivo CellTiter-Glo de acuerdo con el protocolo del fabricante. En resumen, se añadieron 100 µl de reactivo CellTiter-Glo reconstituido a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Las señales de luminiscencia se midieron usando el lector de microplacas Victor 2. Para cada estirpe celular, la CI₅₀ se calculó usando control de vehículo de DMSO al 100 %.

Los compuestos de heteroarilo tienen, o se espera que tengan, una CI₅₀ por debajo de 30 µM en este ensayo, teniendo algunos compuestos una CI₅₀ por debajo de 10 µM y otros una CI₅₀ por debajo de 1 µM.

5.2.11 Ensayo de exploración de células cancerosas

Todas las estirpes celulares de cánceres hemáticos y sólidos, a menos que se indique lo contrario, se obtuvieron de fuentes comerciales (ATCC, DMSZ, NCI o CellTrends). OCI-LY-3 y OCI-LY-10 se obtuvieron del Dr. Louis Staudt. Todas las estirpes celulares de cáncer hemático, a menos que se indique lo contrario, se mantuvieron en RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 %. OCI-LY-3, OCI-LY-7, OCI-LY-10 se mantuvieron en IMDM + plasma humano al 20 % y B-mercaptoetanol 55 µM. Todas las estirpes celulares de cáncer de mama, a menos que se indique lo contrario, se mantuvieron en RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 %. BT-20, CAL-120, CAL-51, CAL-85-1, CAMA-1, KPL-1, MDA-MB-134-VI, MDA-MB-157, MDA-MB-361, MDA-MB-415, MDA-MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-468, UACC-812 se mantuvieron en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 %. MCF-12A se mantuvo en DMEM/F12 + suero de caballo al 5 %, EGF 20 ng/ml, toxina colérica 100 ng/ml, insulina 0,01 mg/ml e hidrocortisona 500 ng/ml.

Todas las estirpes celulares de cáncer se optimizaron para la densidad y el tiempo en placas de 384 pocillos. Para las estirpes celulares de cánceres hemáticos, se sembraron en placas 40 µl de células a una densidad óptima y se dejaron crecer durante la noche a 37 °C/5 % de CO₂ y después se trataron con una dilución en serie de compuesto de heteroarilo. Después de 72 horas, la viabilidad celular se midió usando CellTiterGlo (Promega) y se leyó la luminiscencia. Para las estirpes celulares de cáncer de mama, las diluciones en serie de compuesto se aplicaron a través de un distribuidor acústico en placas de 384 pocillos vacíos, sellados y almacenados a -20 °C durante un máximo de 1 mes. Después, se sembraron en placas cuarenta µl de células y se dejaron crecer durante 96 horas a 37 °C/5 % de CO₂. Después de 96 horas, la viabilidad celular se midió usando CellTiterGlo (Promega) y se leyó la luminiscencia. Los resultados se expresaron como CI₅₀, que es la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de las células de control no tratadas. Los resultados también se expresaron como GI₅₀, que es la concentración de compuesto requerida para inhibir el crecimiento de las células de control no tratadas durante las 96 horas de tratamiento con compuesto.

Algunas de las estirpes celulares de cáncer humano típicas que pueden usarse en el ensayo anterior son: AU565,

BT-20, BT-474, BT-483, BT-549, CAL-120, CAL-51, CAL-85-1, CAMA-1, DU4475, EFM-19, EFM-192A, HCC1143, HCC1187, HCC1428, HCC1500, HCC1569, HCC1937, HCC1954, HCC202, HCC2157, HCC38, HCC70, HS578T, KPL-1, MCF10A, MCF12A, MCF7, MDA-MB-134-VI, MDA-MB-157, MDA-MB-175-VII, MDA-MB-231, MDA-MB-361, MDA-MB-415, MDA-MB-435, MDA-MB-436 MDA-MB-453, MDA-MB-468, NCI/ADR-RES, SK-BR-3, T47D, UACC-812, ZR-75-1, ZR-75-30 como representantes de las estirpes celulares de cáncer de mama; y BL-41, CCRF-CEM, Daudi, DG-75, DOHH-2, EHEB, Farage, GRANTA-519, HL-60, HT, JEKO-1, JIYOYE, JVM02, K562, KARPAS-1106P, Karpas-231, KARPAS-299, Karpas-422, Kasumi-1, Kasumi-2, Kasumi-3, KG-1, KM-H2, KMS-12-PE, KOPN-8, L-1236, L-363, LP-1, MEC-1, MHH-PREB-1, Mino, MN-60, MOLM-13, Molt-4, NALM-19, Namalwa, Namalwa.CSN/70, NCI-H929, OCI-LY-10, OCI-LY-19, OCI-LY-3, OCI-LY-7, OPM-2, Pfeiffer, RAMOS, RC-K8, REC-1, RI-1, RL, RPMI-8226, SC-1, SK-MM- 2, SR, SU-DHL-1, SU-DHL-10, SU-DHL-16, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, T-DHL-8, Tanoue, THP-1, TOLEDO, U266B1, U-698-M, WSU-DLCL2, WSU-FSCCL, WSU-NHL como representantes de estirpes celulares de cánceres hemáticos.

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen o se espera que tengan, un valor de CI_{50} o GI_{50} de $< 10^{\circ}\mu M$, teniendo algunos compuestos una CI_{50} o GI_{50} de $< 1 \mu M$ y otros una CI_{50} o GI_{50} de $< 0,1^{\circ}\mu M$.

5.2.12 Actividad citotóxica de las células de LLC

CMSP congeladas de pacientes con LLC (Conversant Salud Systems, Inc.) se descongelaron, se lavaron una vez y se suspendieron en RPMI (Invitrogen) complementado con 10 % de FBS (Hyclone) en 1 millón de células/ml. Normalmente, se usaron las PBMC que presentaban más del 90 % de CD19 + CD5 + células blásticas como se evaluó por citometría de flujo (usando anticuerpos BD Biosciences) para los ensayos. Las células (100 μl) se sembraron en placas de 96 pocillos. Los compuestos de Heteroarilo se añadieron en 100 μl de medio en concentraciones variables de 0,001 a $10^{\circ}\mu M$. Los compuestos pueden añadirse solos o en combinación con otros agentes (p. ej., lenalidomida a 0,1 a $10 \mu M$, fludarabina a 0,01 a $10 \mu M$ o CD40L (Invitrogen) a 1 a 100 ng/ml). Las células se incubaron durante 3 días.

Como alternativa, las células pueden pretratarse durante la noche con los segundos agentes activos en 50 μl (dosificación como anteriormente) y después tratarse con compuestos de heteroarilo (0,001 a $10^{\circ}\mu M$) e incubarse durante 3 días adicionales.

La actividad citotóxica se midió mediante Anexina V/7AAD (BD Pharmingen) usando el citómetro de flujo FACSArray. Los datos se analizaron usando el software FlowJo. Los resultados se expresaron ya sea en porcentaje de células apoptóticas (células positivas a Anexina V) o en porcentaje de células viables (células negativas a Anexina V).

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un valor de CI_{50} de $< 10 \mu M$, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de $< 1 \mu M$ y otros una CI_{50} de $< 0,1 \mu M$.

5.2.13 Anafilaxia cutánea pasiva in vivo y reacción de Arthus pasiva en la rata

La inyección intradérmica de anticuerpos específicos al dinitrofenol (DNP; IgE anti-DNP de rata (PCA) o IgG anti-DNP (reacción de Arthus)) seguida de la inyección intravenosa (IV) de antígeno (DNP-BSA) provoca una respuesta inflamatoria rápida caracterizada por la desgranulación de mastocitos, la filtración vascular y el depósito de complejos inmunes en los sitios de inyección. En este sistema modelo, los compuestos de ensayo se administran en varios puntos temporales antes de la administración del antígeno. Una solución de IgE o IgG anti-DNP de rata (dilución 1: 1000) se inyecta por vía intradérmica. Veinticuatro horas después se administra una inyección intravenosa de DNP conjugado con albúmina de suero bovino (DNP-BSA; 1 mg/kg de peso corporal) en una solución que contenía colorante azul de Evans al 2 %. El grado de edema se mide en la piel dorsal de ratas CD/IGS usando colorante azul de Evans como un indicador de edema tisular local. El tinte se extrae de los tejidos después de la incubación con formamida y la absorbancia de este extracto se lee a 610 nm.

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen o se espera que tengan, un valor de DE_{50} de $< 100 \text{ mg/kg}$, teniendo algunos compuestos una DE_{50} de $< 10 \text{ mg/kg}$ y otros una DE_{50} de $< 1 \text{ mg/kg}$.

5.2.14 Modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) en la rata

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones que con el tiempo conduce a la destrucción irreversible del cartílago. Los complejos inmunes que contienen IgG son abundantes en el tejido sinovial de pacientes con AR. La AIC es un modelo animal ampliamente aceptado de la AR que da como resultado la sinovitis inflamatoria crónica caracterizada por la formación de paño sinovial y la degradación de las articulaciones. En este modelo, la inmunización intradérmica con de colágeno de tipo II nativo, emulsionado con adyuvante incompleto de Freund, da como resultado una poliartritis inflamatoria en el plazo de 10 u 11 días y la posterior destrucción de la articulación en 3 a 4 semanas.

En resumen, se emulsiona colágeno de tipo II porcino 1:1 con adyuvante de Freund incompleto y se inyectan ratas Lewis hembra por vía intradérmica en 10 sitios en la zona dorsal, usando 100 μl de colágeno por sitio el día 0. A

partir del día de la aparición de la artritis (día 10) los animales se tratan ya sea con el control de vehículo o con compuesto. Las extremidades traseras se registran todos los días para determinar la gravedad de la artritis clínica usando un método normalizado basado en el grado de inflamación de las articulaciones. Las radiografías de las extremidades traseras se obtienen a la conclusión del estudio y estas extremidades se analizan para determinar cambios histopatológicos. Pueden medirse anticuerpos IgG contra el colágeno nativo.

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen o se espera que tengan, un valor de DE₅₀ de < 100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE₅₀ de < 10 mg/kg y otros una DE₅₀ de <1 mg/kg.

5.2.15 Modelo de cáncer de xenoinjerto

Se inyectan estirpes celulares de cáncer humano en ratones desnudos atímicos. Para las células mantenidas in vitro, los tumores se generan mediante la inyección de números de células determinados precisamente en ratones. Para los tumores que se propagan mejor in vivo, se implantan fragmentos de tumor de los ratones donantes en un pequeño número de ratones para el mantenimiento, o en un mayor número de ratones para el inicio del estudio. Un diseño de estudio de eficacia típico implica la administración de uno o más fármacos a ratones portadores de tumores. De forma adicional, los agentes quimioterápicos de referencia (control positivo) y los controles negativos se administran y se mantienen de manera similar. Las vías de administración pueden incluir la subcutánea (SC), la intraperitoneal (DP), la intravenosa (IV), la intramuscular (IM) y la oral (PO). Se toman medidas del tumor y pesos corporales durante el transcurso del estudio y se registran la morbilidad y la mortalidad. También pueden realizarse necropsia, histopatología, bacteriología, parasitología, serología y PCR para mejorar la comprensión de la enfermedad y la acción del fármaco.

Algunas de las estirpes celulares de cáncer humano típicas que pueden usarse en los modelos de xenoinjerto anteriores son: las estirpes celulares MDA MB-231, MCF7, MDA-MB-435 y T-47D de cáncer de mama; las estirpes celulares KM 12, HCT-15, COLO 205, HCT-116 y HT29 de cáncer de colon; las estirpes celulares NCI-H460 y A549 de cáncer de pulmón; las estirpes celulares CRW22, LNCaP, PC-3, PCC-3 y DU-145 de cáncer de próstata; las estirpes celulares LOX-IMVI y A375 de melanoma; las estirpes celulares SK-O V-3 y A2780 de cáncer de ovario; y las estirpes celulares CAKI-I, A498, SN12C de cáncer renal, la estirpe celular U-87MG de cáncer de glioma y la estirpe celular SU-DHL-4 de cáncer hemático.

Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen o se espera que tengan, un valor de DE₅₀ de < 100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE₅₀ de < 10 mg/kg y otros una DE₅₀ de <1 mg/kg.

5.2.16 Glomerulonefritis anti-GBM de rata, un modelo para la enfermedad de Goodpasture

Se inmunizaron ratas Sprague-Dawley endogámicas con 5 mg (subcutáneos) de IgG de oveja en adyuvante completo de Freund seguido, 5 días más tarde (día denominado 0), de la inyección intravenosa de suero con membrana basal glomerular (GBM) anti-rata de oveja (10 mg). La acumulación de neutrófilos y macrófagos en los riñones se midió mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) 3 h, 6 h y 24 h después de la inyección IV de GBM anti-rata de oveja. Después de 24 h, la enfermedad era progresiva con gravedad en aumento de la proteinuria y desarrollo de daño glomerular y tubulointersticial significativo el día 14. Esto se midió mediante histología, se recogieron la creatinina sérica y la orina para determinar los niveles de proteína urinaria como se evaluó mediante el método del cloruro de bencetonio (McDowell TL, *Benzethonium Chloride method for proteins adapted to centrifugal analysis, Clin Chem* 31 (6); 864 (1985). Los animales se trataron ya sea con control de vehículo o con compuesto, ya sea antes o en puntos temporales designados después de la inyección IV de suero con GBM anti-rata de oveja.

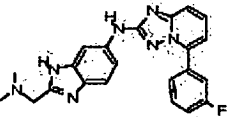
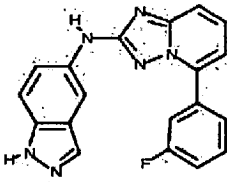
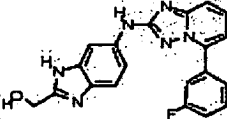
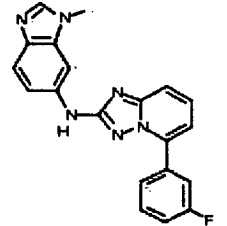
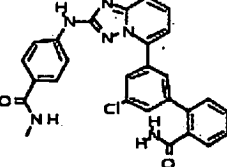
Los compuestos de heteroarilo como se describen en la presente memoria tienen o se espera que tengan, un valor de DE₅₀ de < 100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE₅₀ de < 10 mg/kg y otros una DE₅₀ de <1 mg/kg.

5.3 ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE HETEROARILO

Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 se ensayó en el ensayo de HTRF de Syk y se descubrió que tienen actividad en el mismo, teniendo todos los compuestos una CI₅₀ por debajo de 10⁰ μM en el ensayo, teniendo algunos compuestos una CI₅₀ de entre 0,005 nM y 250 nM (nivel de actividad D), algunos una CI₅₀ de entre 250 nM y 500 nM (nivel de actividad C), algunos una CI₅₀ de entre 500 nM y 1 μM (nivel de actividad B) y otros una CI₅₀ de entre 1 μM y 10 μM (nivel de actividad A).

50

TABLA 1.

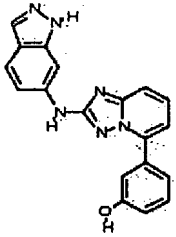
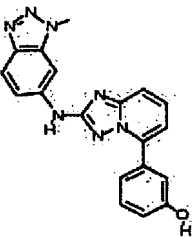
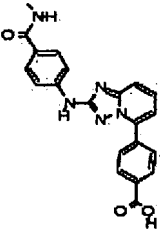
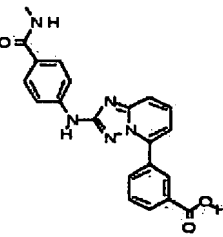
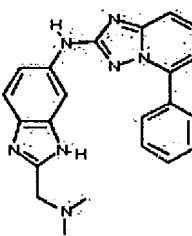
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
1		N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	401,2	D
2		5-(3-fluorofenil)-N-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	344,1	D
3		(6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol	375,1	D
4		5-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	359,1	D
5		3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)bifenil-2-carboxamida	497,1	D

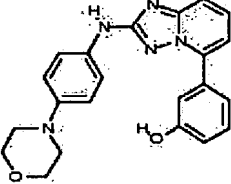
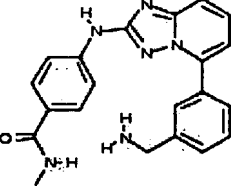
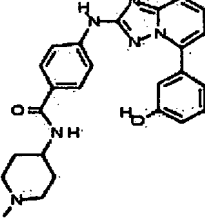
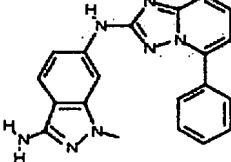
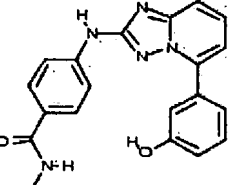
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
6		4-(5-(3-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	435,2	D
7		4-(5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	410,1	D
8		4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)- N-metilbenzamida	401,5	D
9		4-(5-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)- N-metilbenzamida	410,1	D
10		3-(2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	357,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
11		4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	387,1	C
12		4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	362,3	C
13		4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	378,2	D
14		3-(2-(benzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	343,9	D
15		4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	390,2	B
16		3-(2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	368,9	D

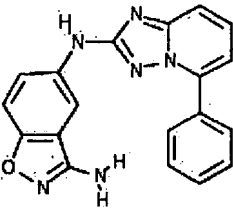
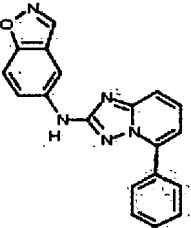
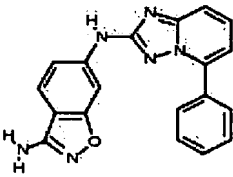
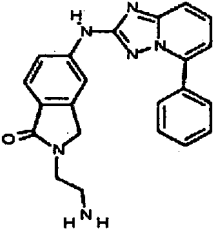
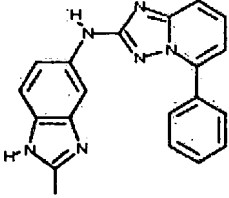
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
17		N ⁶ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)quinolina-2,6-diamina	353,1	D
18		4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	387,2	B
19		3-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	357,1	D
20		4-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	374,1	C
21		4-(5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	362	B

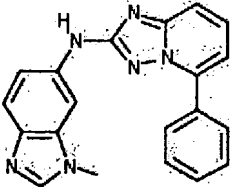
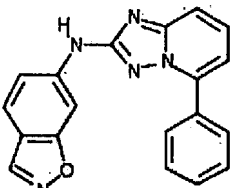
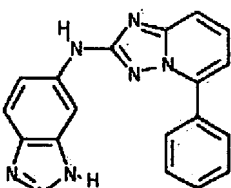
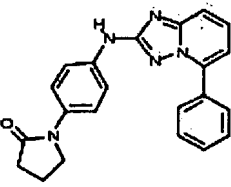
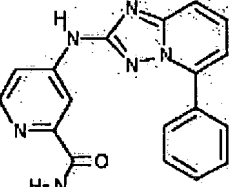
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
22		4-(5-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	378	A
23		N ⁶ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-N ³ -(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina	425,1	D
24		3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	332,1	C
25		ácido 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico	347,1	D
26		6-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol	354	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
27		3-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	343,13	D
28		3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	358,1	D
29		ácido 4-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)benzoico	387,9	A
30		ácido 3-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)benzoico	388,1	A
31		N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	384,1	D

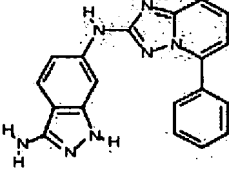
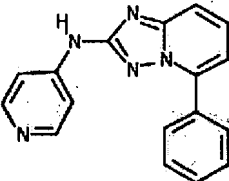
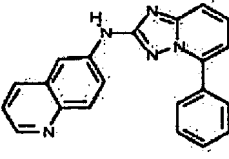
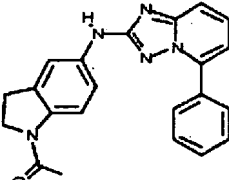
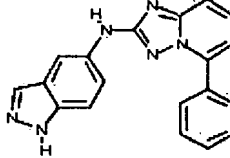
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
32		3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	388,0	D
33		4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	395,2 [M+23] ⁺	D
34		4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-ilo)benzamida	443	D
35		1-metil-N ⁶ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina	356,1	D
36		4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	360,1	D

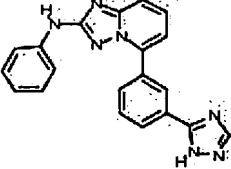
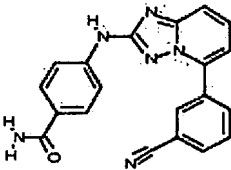
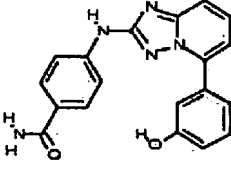
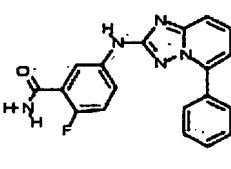
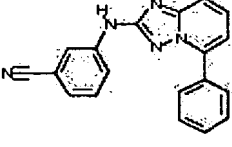
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
37		N-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-aminadiona	377,9	D
38		N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	318,1	B
39		N ² -(2-aminoetil)-N ⁴ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)piridin-2,4-diamina	346,1	C
40		N ⁴ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)piridin-2,4-diamina	303,1	B
41		N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	373,3	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
42		N ⁵ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)benzo[d]isoxazol-3,5-diamina	343,1	D
43		N-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)benzo[d]isoxazol-5-amina	328,1	D
44		N ⁶ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)benzo[d]isoxazol-3,6-diamina	343,1	C
45		2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	385,1	C
46		N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	341,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
47		N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	341,1	D
48		N-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)benzo[d]isoxazol-6-amina	328,1	A
49		N-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina	328,1	D
50		1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenilo)pirrolidin-2-ona	370,5	D
51		4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida	331,1	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
52		4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) picolinonitrilo	313,1	A
53		N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2-amina	328,1	D
54		N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	341,1	D
55		N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	341,1	C
56		N-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	354,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
57		N ⁶ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina	341,9	D
58		5-fenil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288	B
59		N-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)quinolin-6-amina	338,2	D
60		1-(5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-ilo)etanona	370,1	D
61		N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	327,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
62		5-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	354	C
63		4-(5-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	355,4	C
64		4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	346,3	D
65		2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	348,1	A
66		3-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo	312,3	A

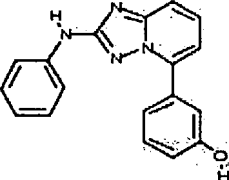
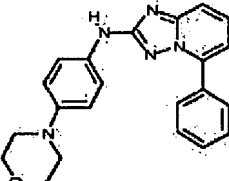
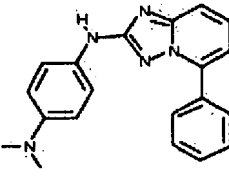
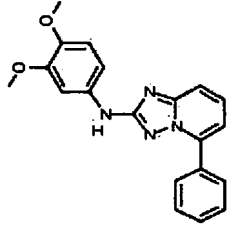
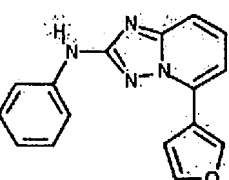
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
67		3-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) benzamida	330,1	B
68		N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2-amina	327,1	D
69		5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) isoindolin-1-ona	342,1	C
70		5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) piridin-2-ol	304,1	A
71		N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2-amina	318,1	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
72		5-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) picolinamida	331,1	A
73		2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	348,1	A
74		5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288,9	A
75		5-fenil-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288,1	B
76		4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo	311,9	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
77		4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-ilo)benzamida	413,2	D
78		N-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenilo)acetamida	344,1	A
79		N-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenilo)acetamida	344,1	C
80		5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	305,1	A
81		5-(3-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	305,1	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
82		5-(4-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	302,1	C
83		3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) benzonitrilo	311,9	A
84		5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	316,1	D
85		4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) benzamida	352,1	D
86		3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) benzamida	329,9	D

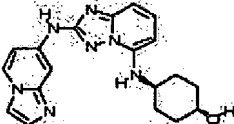
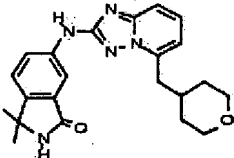
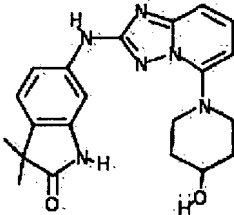
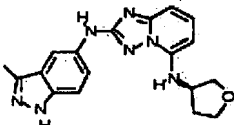
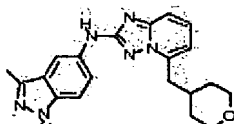
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
87		5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	302,1	D
88		4-(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) benzamida	330,1	D
89		5-(4-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	305,1	C
90		4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) fenol	303	A
91		2-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) fenol	303	C

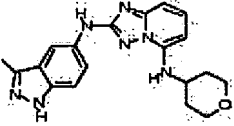
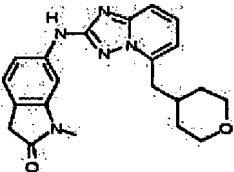
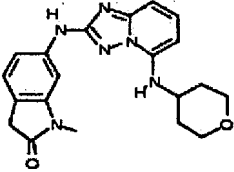
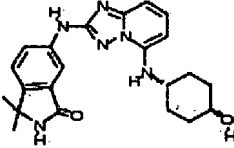
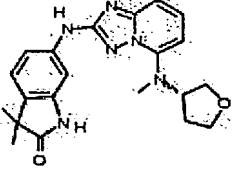
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
92		3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)fenol	303	D
93		N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	372,2	D
94		N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ⁴ -(5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)bencono-1,4-diamina	330,2	D
95		N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	347,1	D
96		5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	277,2	C

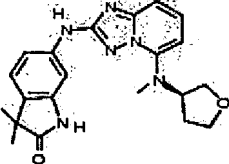
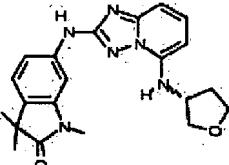
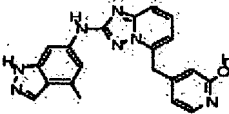
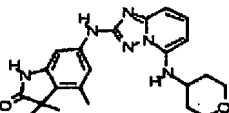
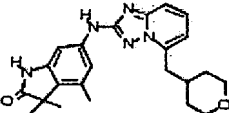
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
97		5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	320,9	A
98		N,5-difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	286,9	B
99		1-metil-N ³ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina	462,4	A
100		N ³ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N ⁶ -(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina	448,4	D
101		1-metil-N ³ -(piperidin-4-il)-N ⁶ -(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina	461,4	A

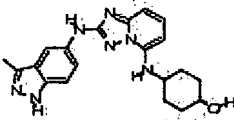
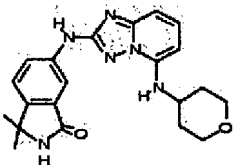
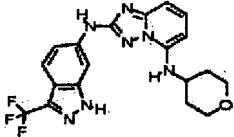
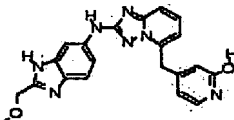
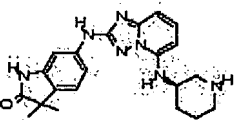
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
102		<p>cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[3,2-b]piridin- 2(3H)-ona</p>	379,3	B
103		<p>cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona</p>	435,1	D
104		<p>N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina</p>	393	D
105		<p>cis-4-(2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol</p>	424,5	D
106		<p>N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin- 6-amina</p>	350,2	B

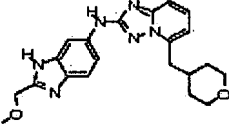
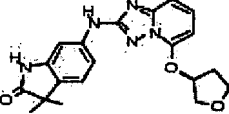
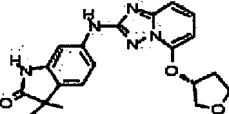
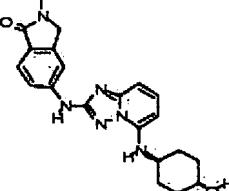
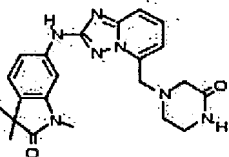
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
107		cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	365,3	D
108		N ² -(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	378,7	D
109		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3,4-trimetilindolin-2-ona	421,4	D
110		trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona	435,1	D
111		N ² -(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-N ⁵ -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	351,4	A

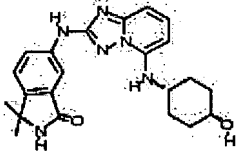
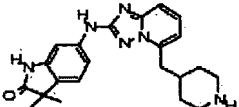
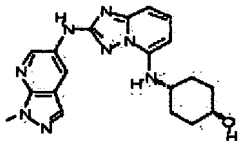
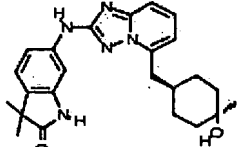
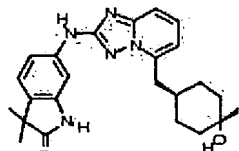
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
112		cis-4-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	364,6	A
113		3,3-dimetil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	392,1	A
*114		6-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	393,45	D
115		(R)-N ² -(3-metil-1H-indazol-5-il)-N ⁵ -(tetrahydrofurano-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	350,1	C
116		N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	363,2	D

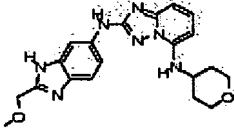
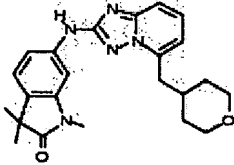
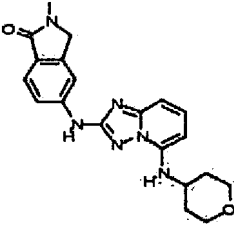
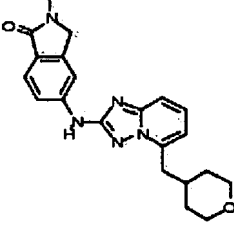
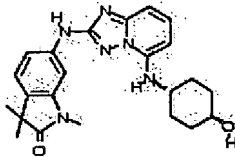
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
117		N ² -(3-metil-1H-indazol-5-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364,1	B
118		1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	378	A
119		1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	379	A
120		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona	407,1	C
121		(S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	393,2	D

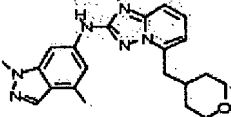
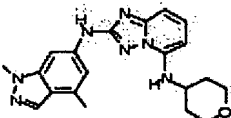
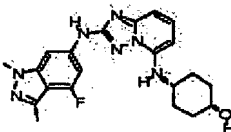
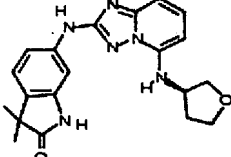
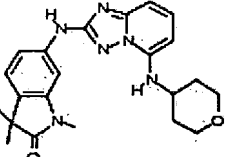
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
122		(R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofurano-3-ilo) amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino) indolin-2-ona	393,2	D
123		(R)-1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofurano-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	393,2	D
124		4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piridin-2-ol	372,1	D
125		3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	407,1	D
126		3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	406,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
127		trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	378,2	D
128		3,3-dimetil-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	393,1	B
129		N ⁵ -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N ² -(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	418,3	C
130		4-((2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piridin-2-ol	402,3	D
131		(R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	392,6	D

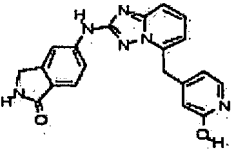
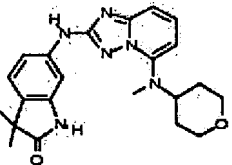
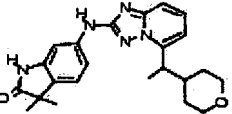
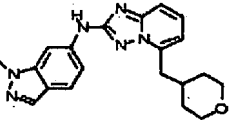
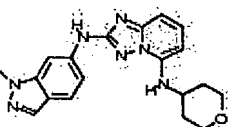
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
132		N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	393,2	D
133		(S)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahydrofurano-3-iloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	380,3	C
134		(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahydrofurano-3-iloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	380,3	D
135		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona	393,2	D
136		1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	420	D

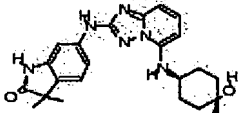
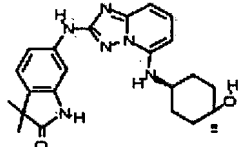
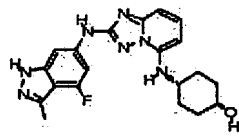
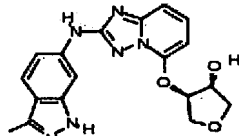
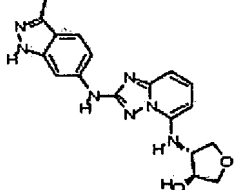
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
137		trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona	407,1	B
138		3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	391,3	D
139		cis-4-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	379,3	D
140		cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	420	D
141		trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	420	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
142		N ² -(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2,5-diamina	394,3	C
143		1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	406,4	D
144		2-metil-5-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	379	A
145		2-metil-5-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	378,1	B
146		trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona	421,2	D

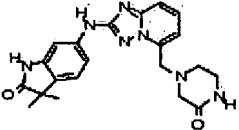
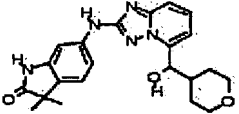
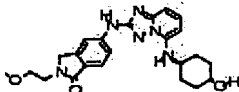
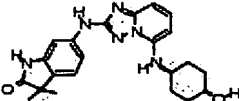
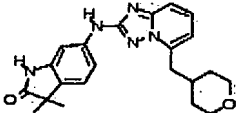
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
147		N-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2- amina	377,1	D
148		N ² -(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	378,2	D
149		cis-4-(2-(4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	410,3	D
150		(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofurano-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	379,5	D
151		1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	406,4	D

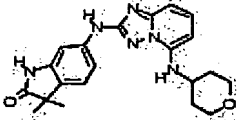
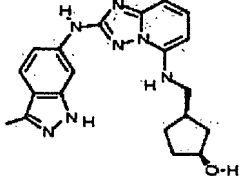
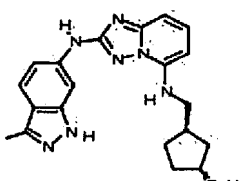
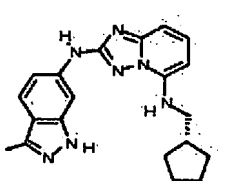
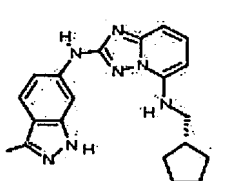
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
152		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona	421,2	D
153		6-(5-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	367	D
154		(S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	392,6	D
155		4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	431,3	D
156		3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	401,4	D

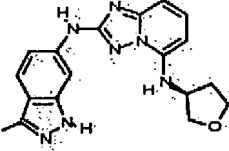
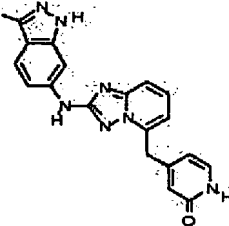
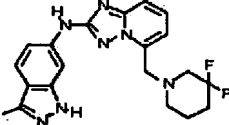
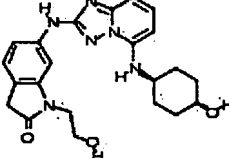
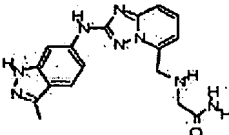
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
157		5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	373,2	D
158		3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	407,1	D
159		3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)etil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	406,2	D
160		N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	363,3	D
161		N ² -(1-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364,2	D

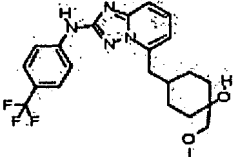
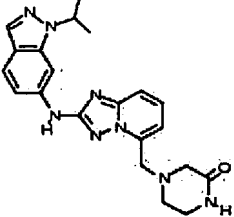
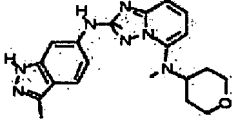
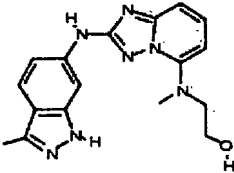
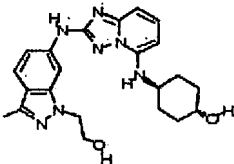
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
162		trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	421,2	D
163		cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	421,3	D
164		cis-4-(2-(4-fluoro-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	396,3	D
165		(±)-cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofurano-3-ol	367,37	C
166		(±)-trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofurano-3-ol	366,39	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
167		(R)-N ² -(3-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahydrofurano-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	350,6	D
168		3,3-dimetil-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	394,3	D
169		3-metil-1-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)azetidina-3-ol	364,3	C
170		6-(5-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	365,1	D
171		6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	379,3	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
172		3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	406,2	D
173		6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	408,3	C
174		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietilo)isoindolin-1-ona	437,3	D
175		trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	407,3	D
176		3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	392,3	D

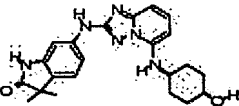
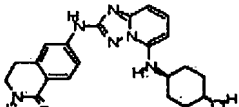
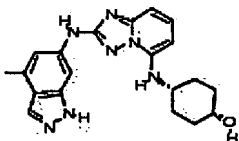
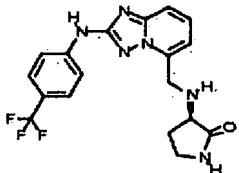
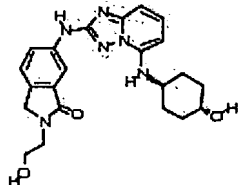
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
177		3,3-dimetil-6-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	393,2	D
178		(1S,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclopentanol	378,5	D
179		(1R,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclopentanol	378,5	D
180		(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclopentanol	377,9	D
181		(1S,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclopentanol	378,3	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
182		(S)-N ² -(3-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	349,8	C
183		4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piridin-2(1H)-ona	371,7	D
184		5-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	398,3	D
185		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-(2-hidroxietilo)indolin-2-ona	423,2	C
186		2-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida	351,5	D

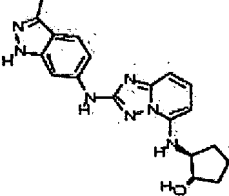
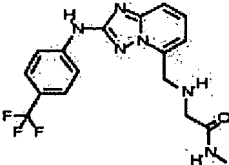
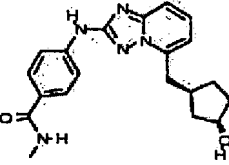
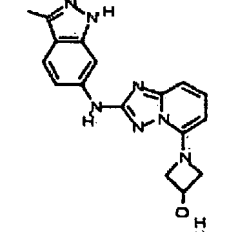
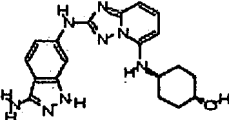
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
187		<p>cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometilo)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)metilo)ciclohexanol</p>	435,5	B
188		<p>4-((2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona</p>	405,4	D
189		<p>N⁵-metil-N²-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina</p>	378,2	D
190		<p>2-(metil(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)amino)etanol</p>	338,3	D
191		<p>cis-4-(2-(1-(2-hidroxi-etil)-3-metilo-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol</p>	422,3	D

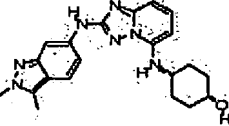
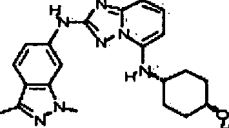
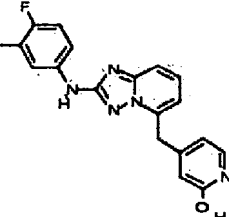
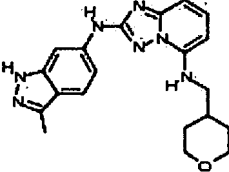
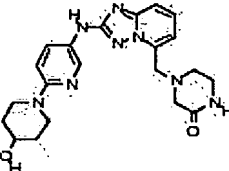
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
192		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona	393,3	D
193		6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona	402,7	D
194		cis-4-(2-(1-(2-metoxietil)-3-metilo-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol	436,3	C
195		cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol	394,3	D
196		cis-4-(2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol	408,3	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
197		cis-4-(2-(1-etil-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	406,3	D
198		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxi-etilo)isoindolin-1-ona	423,3	D
199		N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	363,3	D
200		(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)(tetrahidro-2H-piran-4-ilo) metanol	379,2	B
201		trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	378,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
202		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	407,3	D
203		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	393,2	D
204		cis-4-(2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	378,44	D
205		(R)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona	391	A
206		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietilo)isoindolin-1-ona	423,3	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
207		(±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona	391,1	A
208		4-((2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol	378,3	D
209		N ² -(3-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364,2	D
210		cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	416,2	D
211		4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)etilo)piridin-2(1H)-ona	400,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
212		(1S,2S)-2-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	364,3	D
213		N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida	379,1	A
214		4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 2)	366,1	A
215		1-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)azetidín-3-ol	336,2	D
216		cis-4-(2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	379,4	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
217		cis-4-(2-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,47	D
218		cis-4-(2-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,47	D
219		4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piridin-2-ol	348,9	D
220		N ² -(3-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	378,1	C
221		4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	423,3	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
222		(S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida	379	A
223		cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1)	392,2	A
224		cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2)	392,2	A
225		trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1)	392,2	D
226		trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2)	392,2	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
227		cis-1-(hidroximetil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	422,2	D
228		4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	355,2	C
229		4-((2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	363,3	D
230		(±)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	433,2	A
231		cis-4-(2-(3-(metoximetil)-1H-mdazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	408,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
232		4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1)	366,1	A
233		(±)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida	379,2	B
234		1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	507,4	A
235		4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	377,1	D
236		cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	378,2	D

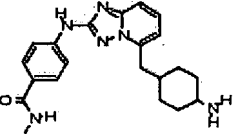
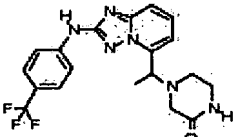
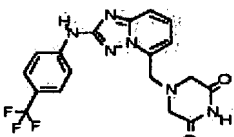
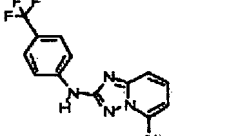
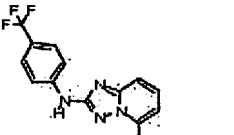
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
237		cis-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	365,1	D
238		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	379,2	D
239		cis-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol	377,2	D
240		trans-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol	377,2	D
241		4-(5-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	334,2	A

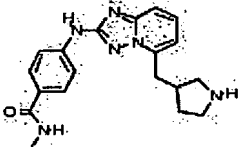
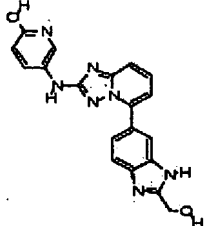
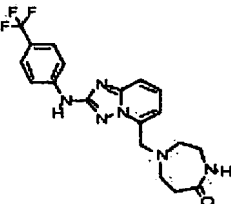
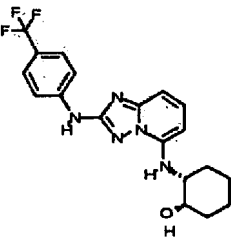
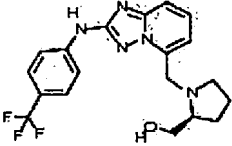
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*242		4-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	367,2	A
243		cis-4-(2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	406,2	D
244		N-metil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	398,1	D
245		cis-4-(2-(3-etil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,2	D
*246		(1R,2R)-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)piridin-2-ilamino)ciclopentanol	455,1	B

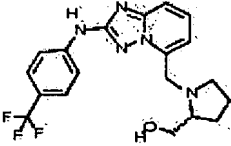
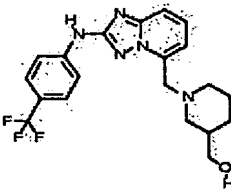
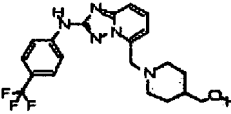
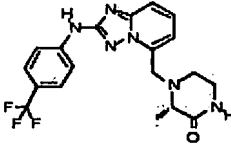
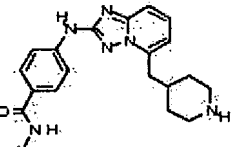
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*247		N-metil-4-(5-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	351,3	B
248		(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,2	D
249		(S)-4-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	353,1	B
250		(R)-4-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	353,1	B
251		N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	337,2	C

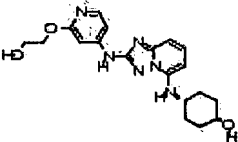
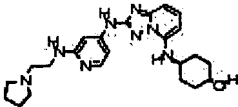
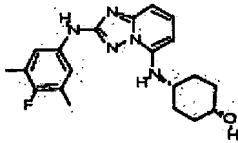
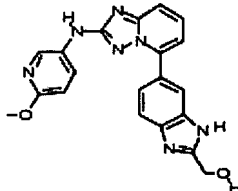
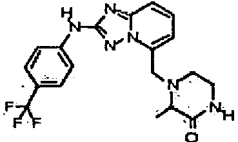
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
252		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)imidazolidin-2,4-diona	391,1	A
253		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	379,2	D
254		N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-ilo)etil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	379,2	B
255		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida	368,3	A
256		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo	350,1	B

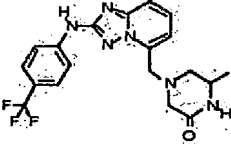
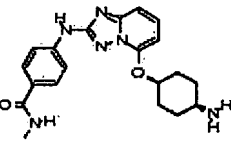
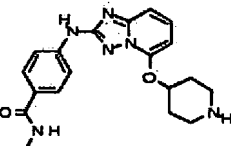
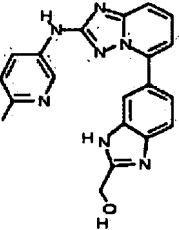
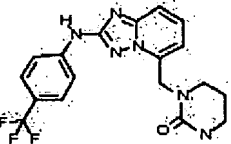
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
257		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperidin-3-carboxamida	419,2	A
258		5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	405,39	B
259		(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)azetidín-3-il)metanol	364,2	D
260		cis-6-(5-(4-hidroxíciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	379,2	B
261		cis-4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	353,2	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
262		4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	378,2	D
263		4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)etilo)piperazin-2-ona	405,39	D
264		4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazina-2,6-diona	405,1	D
265		cis-N ⁵ -(4-metoxiciclohexil)-N ⁵ -metil-N ² -(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	420,1	A
266		cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)amino)ciclohexanol	406,2	A

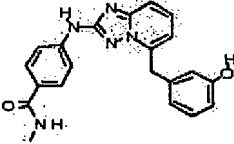
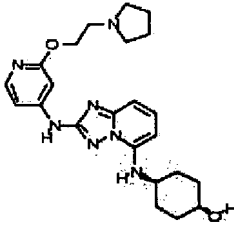
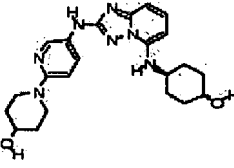
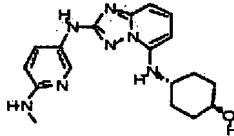
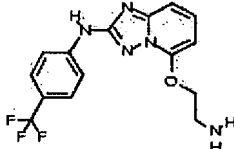
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
267		N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	351,2	B
268		5-(5-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol	373,2	C
269		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona	420,1	B
270		(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,1	A
271		(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-2-il) metanol	392,4	A

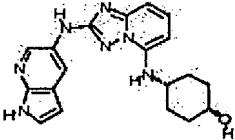
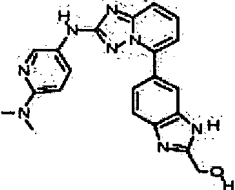
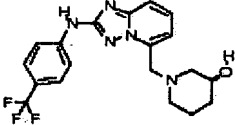
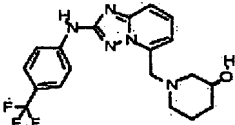
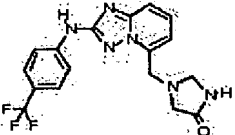
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
272		(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-2-il)metanol	392,4	A
273		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperidin-3-il)metanol	406,3	A
274		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperidin-4-il)metanol	406,3	A
275		(S)-3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	405,39	D
276		N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	365,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
277		cis-4-(2-(2-(2-hidroxiétoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	385,2	D
278		cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-ilo)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	437,1	D
279		cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	370,2	D
280		(6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metanol	388,2	C
281		3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	405,39	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
282		6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	405,39	A
283		cis-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381,1	A
284		N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	367,1	A
285		(6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol	372,1	D
286		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)tetrahidropirimidin-2(1H)- ona	391,7	A

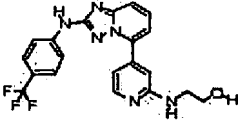
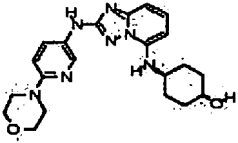
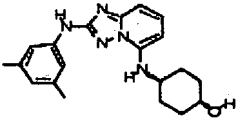
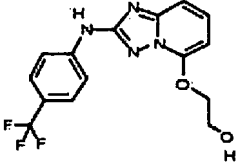
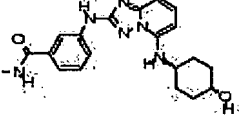
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
287		1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5-ilo)azetidín-3-ol	350,1	D
288		(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidín-2-il)metanol	378,4	c
289		(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidín-2-il)metanol	378,4	A
290		2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida	365,1	D
291		trans-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381,1	C

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
292		4-(5-(3-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	373,2	D
293		cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-ilo)etoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	438,1	B
294		cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ilo) piperidin-4-ol	424,1	D
295		cis-4-(2-(6-(metilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	354,1	D
296		5-(2-aminoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	338,1	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
297		cis-4-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	364,2	D
298		(6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol	401,2	D
299		(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol	392,1	A
300		(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol	392,1	A
301		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona	377,1	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
302		(R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378	A
303		(S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378	A
304		3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)propan-1-ol	353,1	A
305		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol	341,2	A
306		4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-ilo)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	394,9	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
307		5-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-amina	348,2	A
308		5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378,2	A
*309		(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilo)piperidin-3-ol	378,2	B
*310		(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)piperidin-3-ol	378,2	C
311		cis-4-(2-(3,4-difluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	360,1	C

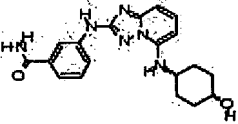
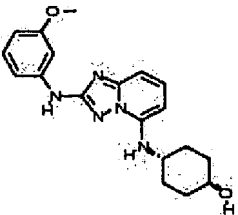
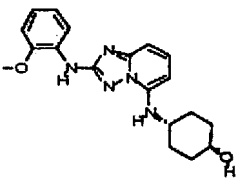
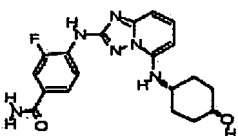
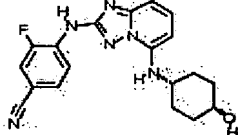
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*312		2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)piridin-2-ilamino)etanol	415,1	D
313		cis-4-(2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	410,2	D
314		cis-4-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	352	D
315		2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)etanol	339,1	A
316		cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381,1	C

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
317		4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piridin-2(1H)-ona	386,1	D
318		cis-2-fluoro-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	385,2	A
319		cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	342,1	D
320		cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	356,2	D
321		5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	351,1	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
322		cis-4-(2-(2-fluoropiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	343	A
323		(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-3-il)metanol	392,3	A
324		(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-3-il)metanol	392,3	A
*325		N-metil-4-(5-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	345,2	B
326		(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidin-3-il)metanol	378,2	C

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
327		(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidin-3-il)metanol	378,2	C
328		(R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol	352,2	A
329		(S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol	352,2	B
330		N ⁵ -isopropil-N ² -(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	336,2	A
331		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol	341,2	A

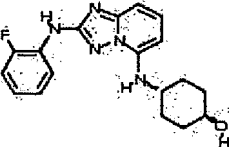
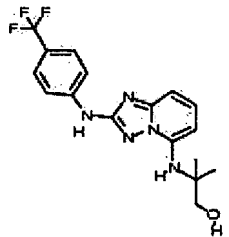
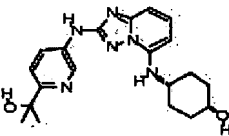
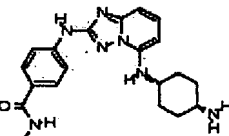
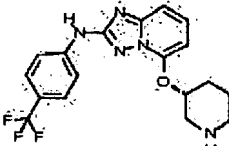
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
332		(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidin-3-ol	364,2	B
333		(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)pirrolidin-3-ol	364,2	C
334		(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,3	A
335		(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-3-ol	378,2	A
336		(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)pirrolidin-3-ol	378,2	A

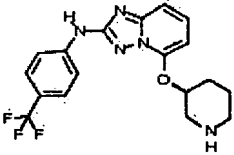
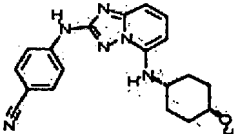
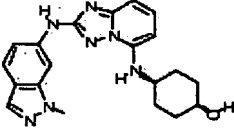
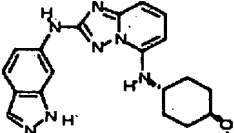
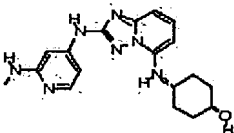
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
337		cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	367,2	C
338		cis-4-(2-(3-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamino)ciclohexanol	354,1	D
339		cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilamino)ciclohexanol	354,1	A
340		cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	385,1	A
341		cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzocitrilo	367,1	A

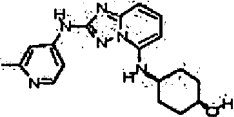
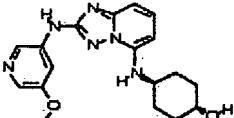
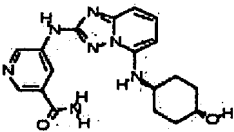
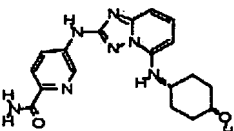
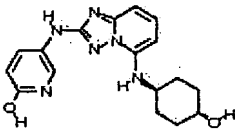
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
342		cis-4-(2-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	355,1	A
343		cis-4-(2-(p-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	338,1	D
344		cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida	420,1	B
*345		1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilo)piperidin-4-ol	378,2	B
*346		(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilo)piperidin-4-il)metanol	392,3	A

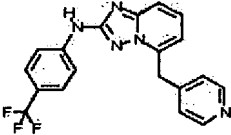
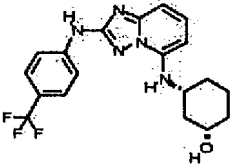
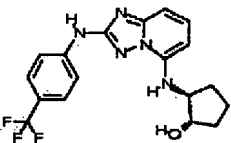
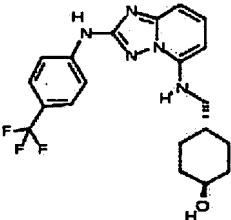
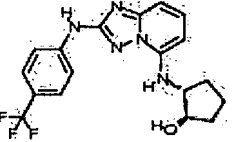
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
347		cis-2-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	385,1	D
348		cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo	349,2	C
349		cis-4-(2-(piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	325,1	A
350		cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	338,2	D
351		cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	377,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
352		5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378,4	A
353		cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	358,2	D
354		cis-4-(2-(3-clorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	358,2	D
355		cis-4-(2-(3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	342,1	D
356		(1S,2R)-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol	406,2	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
357		cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	342,1	A
358		2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol	366,2	A
359		cis-4-(2-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	383,5	A
360		4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	380,5	B
361		(R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378,4	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
362		(S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	378,36	A
363		4-(5-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo	349,2	D
364		cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	378,2	D
365		cis-4-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	364,1	D
366		cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	354,3	D

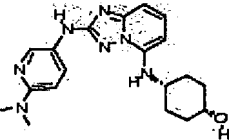
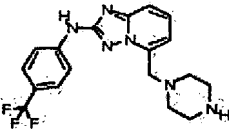
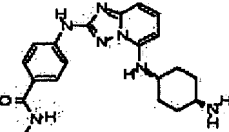
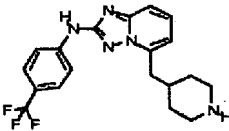
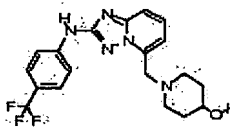
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
367		cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	339,1	B
368		cis-4-(2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	355	B
369		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)nicotinamida	368	A
370		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida	368,2	B
371		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol	341,1	A

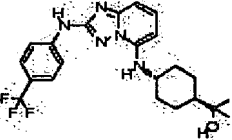
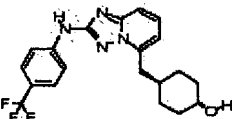
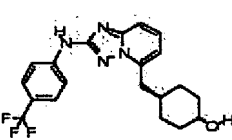
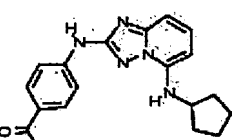
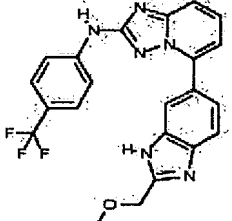
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
372		5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-amina	370,2	A
373		(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,5	B
374		(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,2	D
375		trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclohexanol	406,2	A
376		(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,2	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
377		(1R,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,2	D
378		cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	355,2	D
379		2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)propan-2-ol	453,1	C
380		5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	396,1	D
381		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo	350,2	A

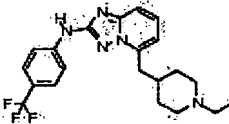
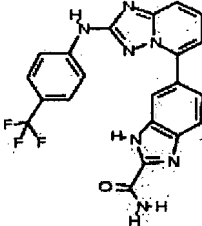
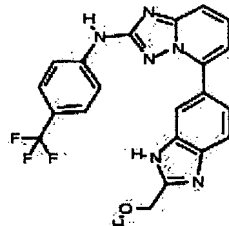
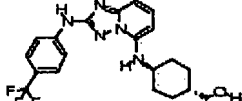
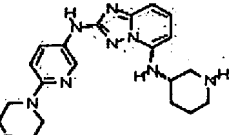
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
382		cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)metilo)ciclohexanol	406,2	A
383		trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	406,2	B
384		cis-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	406,2	D
385		cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilo)propan-2-ol	434,5	B
386		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381,5	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
387		trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381,5	A
388		4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	391,2	D
389		cis-4-(2-(piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	325,2	A
390		cis-4-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	339,1	C
391		cis-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	355,1	B

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
392		cis-4-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	368,3	C
393		5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	377,2	D
394		trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	380,5	C
395		5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	376,2	D
396		1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperidin-4-ol	392,3	A

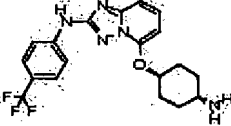
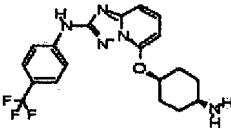
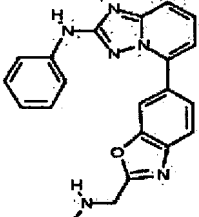
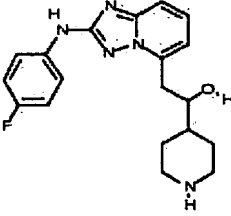
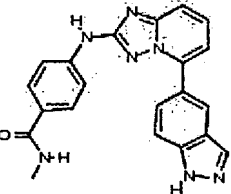
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
397		trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilatnino)ciclohexilo)propan-2-ol	434,5	A
398		trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol	391,2	D
399		cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)ciclohexanol	391,2	D
400		4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	351,1	D
401		5-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	439,2	D

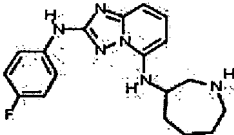
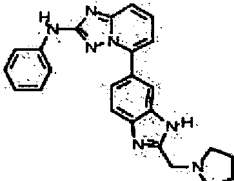
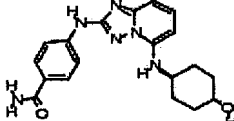
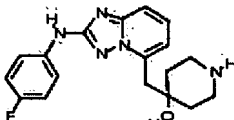
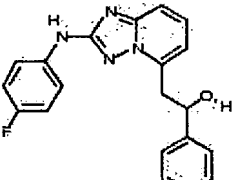
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
402		1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etanol	439,1	D
403		cis-4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	339,1	D
404		(S)-N ² -(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	369,1	D
405		trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida	420,1	A
406		(1R,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,2	B

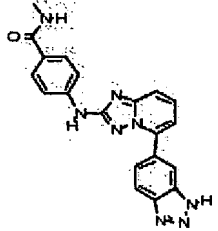
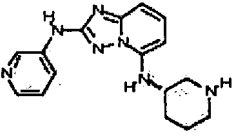
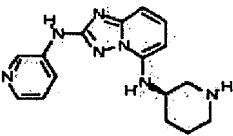
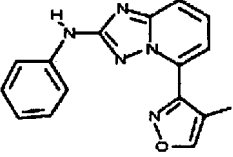
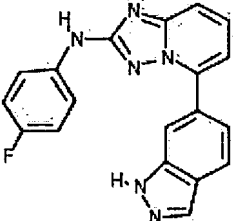
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
407		5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	404,2	B
408		6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	438,1	D
409		(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilainino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol	425,1	D
410		cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol	406,5	D
411		(S)-N ² -(6-morfolinopiridin-3-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	395,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
412		(R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol	414,4	A
413		(S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol	414,4	A
414		trans-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol	406,6	B
415		4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-2-ol	387,5	A
*416		4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-5-ilo)picolinamida	349,15	A

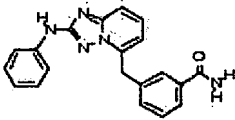
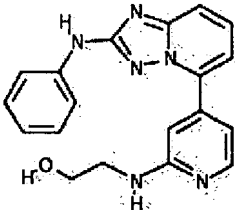
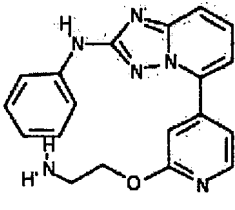
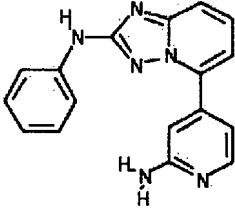
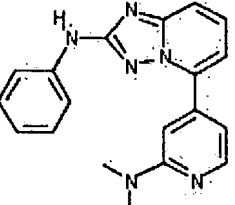
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
417		cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol	343,1	A
418		(1S,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,5	D
419		(1S,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,5	C
420		(1R,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,5	C
421		(1R,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378,5	C

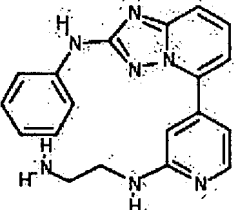
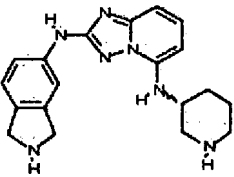
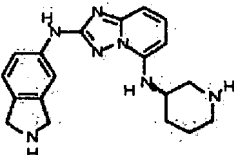
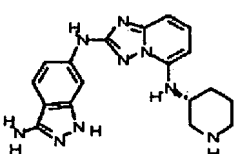
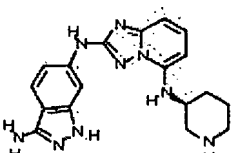
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
422		trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	392,1	D
423		cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	392,1	B
424		5-(2-((metilamino)metilo)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	371,4	B
425		2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1-(piperidin-4-ilo)etanol	356,1	A
426		4-(5-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	384,2	D

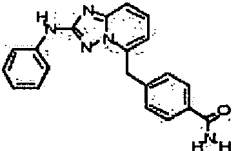
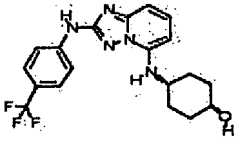
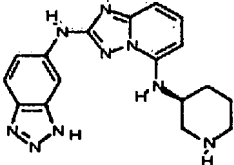
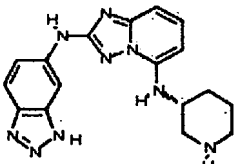
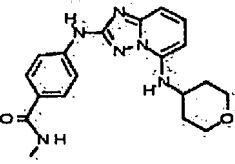
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
427		N ⁵ -(azepan-3-il)-N ² -(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2,5-diamina	341,2	C
428		N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	410,4	D
429		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	349,4	D
430		4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperidin-4-ol	342,2	A
431		2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol	349,2	C

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
432		4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	385,1	D
433		(S)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-N ² -(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina	310,1	D
434		(R)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-N ² -(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina	310,1	A
435		5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	291,9	A
436		N-(4-fluorofenil)-5-(1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	345,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
437		N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	388,1	D
438		N ² -fenil-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina	310,2	A
439		5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	342,0	D
440		5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	438,1	D
441		N-metil-4-(5-(tetrahidrofurano-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	353,2	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
442		3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)benzamida	344,3	C
*443		2-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)piridin-2-ilamino)etanol	347,1	D
*444		5-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	347,3	C
*445		5-(2-aminopiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	303,4	D
*446		5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	331,3	C

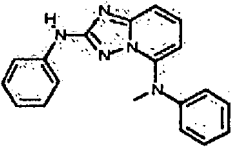
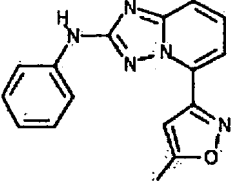
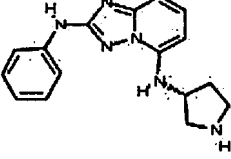
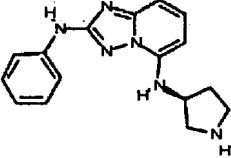
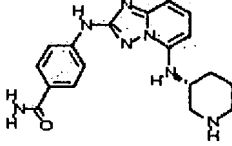
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*447		N ¹ -(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)piridin-2-ilo)etano-1,2-diamina	346	D
448		(R)-N ² -(isoindolin-5-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	350,1	A
449		(S)-N ² -(isoindolin-5-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	350,1	D
450		(R)-N ² -(3-amino-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364	D
451		(S)-N ² -(3-amino-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
452		4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)benzamida	344,1	A
453		cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392,4	D
454		(S)-N ² -(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	349,1	D
455		(R)-N ² -(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	350,2	C
456		N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	367,0	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
457		5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)benzo[d]isoxazol-3-amina	343	D
458		(R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	282,2	A
459		(S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	282,2	A
460		(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)propanamida	296,1	A
461		(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)propanamida	296,1	A

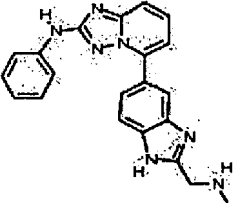
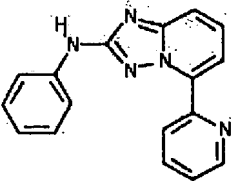
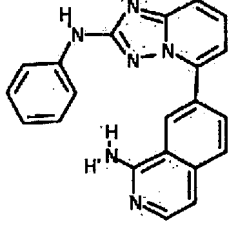
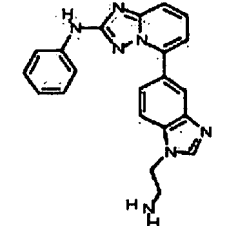
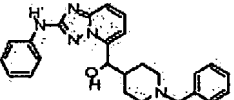
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
462		(R)-N ² -(4-fluorofenil)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	327,1	A
463		(R)-N ² -(1-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	363,2	B
464		(S)-N ² -(1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	349,1	D
465		(S)-N ² -(4-fluorofenil)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	327,1	D
466		(S)-N ² -(1-metil-1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	363,2	D

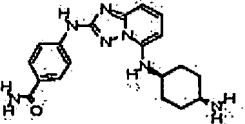
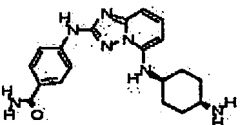
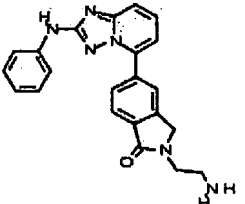
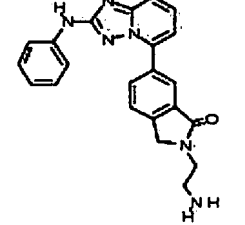
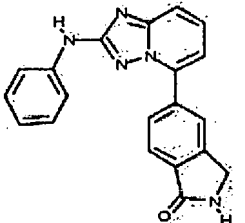
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
467		(R)-N ² -(1H-indazol-6-il)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	349,1	D
468		(R)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-N ² -(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	377,0	B
469		(S)-N ⁵ -(piperidin-3-il)-N ² -(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	377,0	D
470		trans-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	324,39	A
471		cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	324,39	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
472		N ⁵ -metil-N ² ,N ⁵ -difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	316	A
473		5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	291,9	B
474		(R)-N ² -fenil-N ⁵ -(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	295,35	B
475		(S)-N ² -fenil-N ⁵ -(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	295,35	C
476		(R)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	352,41	A

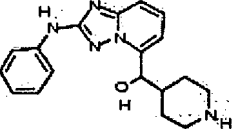
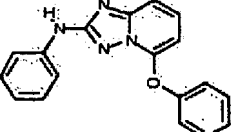
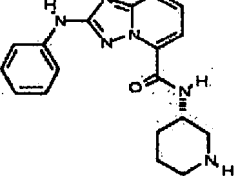
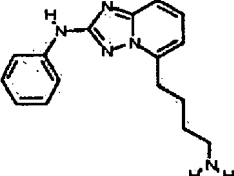
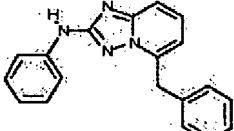
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
477		N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-N ² -fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	254,1	A
478		N-fenil-5-(piperidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	308,3	C
479		(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)propan-1-ol	283,2	B
480		(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)propan-1-ol	283,2	C
481		5-(2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	356,2	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
482		N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	308,3	D
483		(S)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	352,4	D
484		N ² -fenil-N ⁵ -(piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	303	B
485		5-(1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	327,1	D
486		5-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	384,3	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
487		5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	370,1	D
*488		N-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288,1	A
489		7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)isoquinolin-1-amina	353,1	B
490		5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	370,1	A
491		(1-bencilpiperidin-4-ilo)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metanol	414,2	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
492		trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	366,43	D
493		cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	366,4	D
494		2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5-ilo)isoindolin-1-ona	385,3	B
495		2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5-ilo)isoindolin-1-ona	385,2	A
496		5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) isoindolin-1-ona	342,1	C

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
497		(R)-N ² -fenil-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	309,38	A
498		5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	268	A
499		4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) isoindolin-1-ona	342,3	A
500		6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) isoindolin-1-ona	342,3	B
501		(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) (piridin-3-il)metanol	318	C

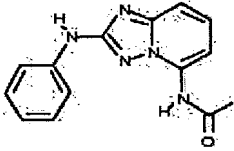
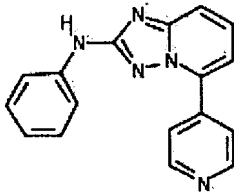
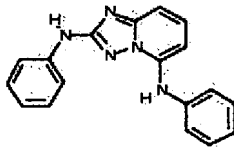
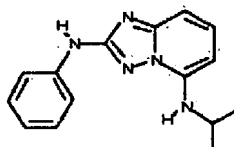
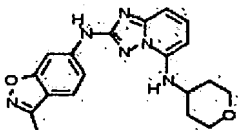
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
502		(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) (piperidin-4-il)metanol	324	C
503		5-fenoxi-N-fenilo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	303,1	A
504		(S)-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-5-carboxamida	337,4	A
505		5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	282,3	B
506		5-bencil-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	301,1	A

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
507		(S)-N ² -fenil-N ⁵ -(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	309,4	D
508		cis-N ⁵ -(4-aminociclohexil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	323,41	C
509		fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il) metanona	315,3	A
510		5-(ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	309,2	A
511		5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	342	C

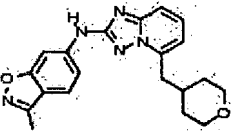
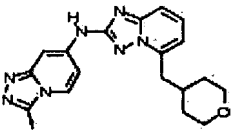
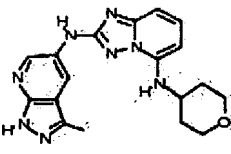
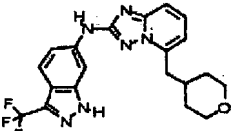
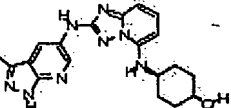
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*512		N-fenil-5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	294	A
513		N-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	292	A
514		5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenilo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	327,2	D
515		5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	370,2	A
516		4-(5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-iloamino)benzamida	352,41	A

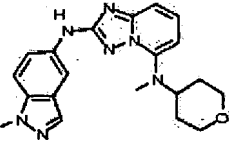
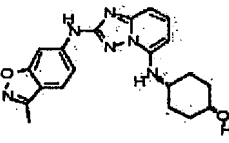
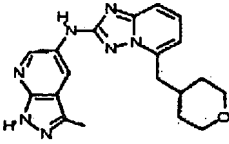
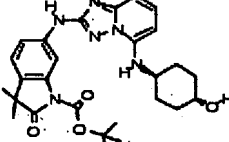
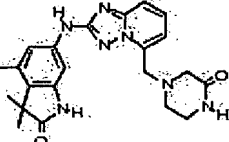
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
*517		4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)piridin-2-ol	304	A
518		trans-N ⁵ -(4-aminociclohexil)-N ² -fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	323,4	B
519		cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxamida	351,42	A
520		N-fenil-5-(2-(piperazin-1-ilo)piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	372	A
*521		5-(2-metoxipiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	318	B

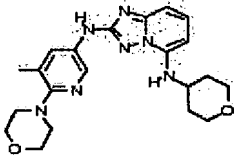
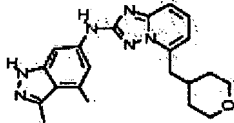
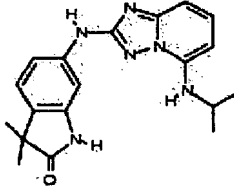
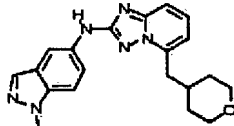
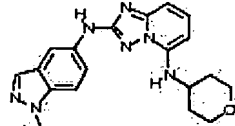
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
522		5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	327,1	B
523		N ² -fenil-N ⁵ -(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	309,38	B
*524		N-fenil-5-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288,1	A
525		5-ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	293,2	A
526		N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)isobutiramida	296,1	A

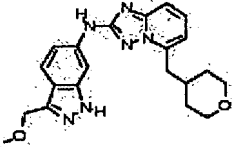
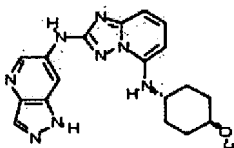
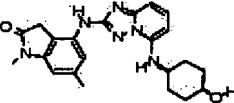
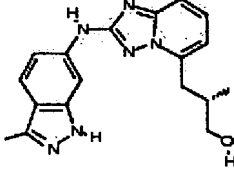
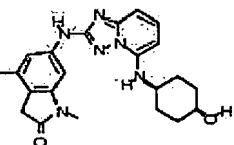
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
527		N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo) acetamida	267,9	B
*528		N-fenil-5-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	288,1	C
529		N ² ,N ⁵ -difenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	302,1	C
530		N ⁵ -isopropil-N ² -fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	268,2	B
531		N ² -(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	365,2	A

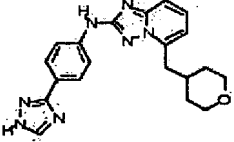
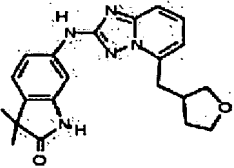
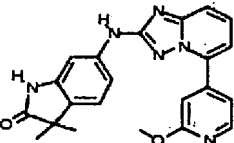
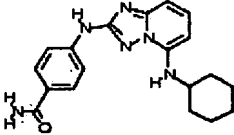
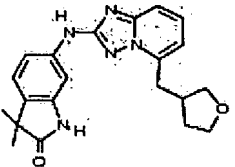
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
532		1-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	379,2	D
533		4-((2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-il)metilo)piperazin-2-ona	407,5	D
534		N ² -(3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	365,6	A
535		N-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	409,6	B
536		6-(5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	428,3	D

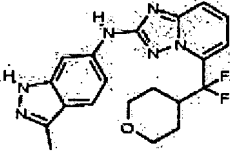
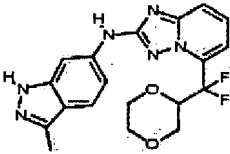
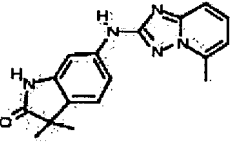
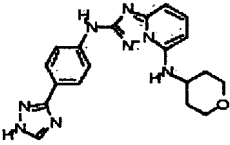
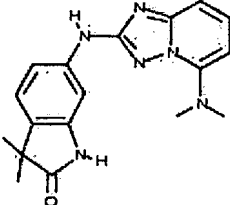
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
537		3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)benzo[d]isoxazol-6-amina	364,1	B
538		3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilo)-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7-amina	364,6	A
539		N ² -(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	365,3	A
540		5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilo)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	417,2	D
541		cis-4-(2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	379,1	D

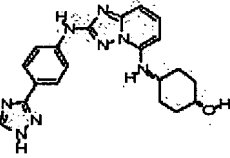
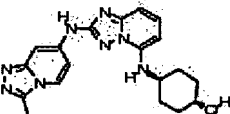
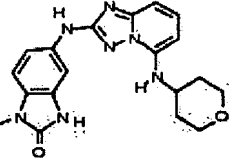
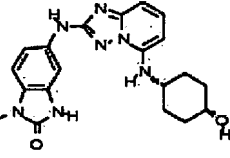
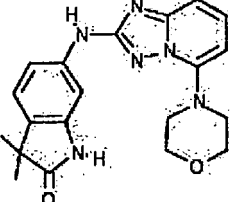
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
542		N ⁵ -metil-N ² -(1-metil-1H-indazol-5-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	378	D
543		cis-4-(2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	379,4	D
544		3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina	364,2	B
545		6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de cis-terc-butilo	508,2	D
546		3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	420	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
547		N ² -(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	410,1	B
548		N-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	377,7	D
549		6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	351	D
550		N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	363,4	D
551		N ² -(1-metil-1H-indazol-5-il)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	364,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
552		N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	393	D
553		cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	365,3	D
554		cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona	407,1	B
555		(S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilo)propan-1-ol	337,0	D
556		cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona	407,1	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
557		N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	376,5	B
558		3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 2)	378,2	D
*559		6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	401,2	D
560		4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	351,3	B
561		3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 1)	378,2	D

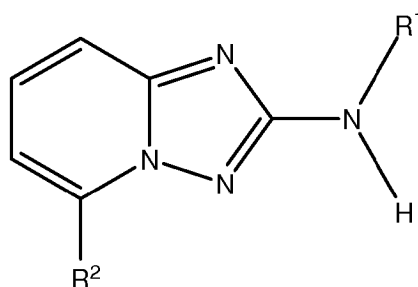
N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
562		5-(difluoro(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	399,2	D
563		5-((1,4-dioxan-2-ilo)difluorometil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina	401,4	D
564		3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	308,2	D
565		N ² -(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina	377,4	A
566		6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona	337,0	D

N.º de Comp.	Estructura	Nombre de Compuesto	MH ⁺ (Obs.)	Nivel de actividad
567		<i>cis</i> -4-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)fenilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	391,0	D
568		<i>cis</i> -4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	379,7	D
569		1-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilatnino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	380,4	D
570		<i>cis</i> -5-(5-(4-hidroxiciclohexilatnino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	394,4	D
571		3,3-dimetil-6-(5-morfolino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	379,0	D

Los compuestos marcados con "*" se describen en la presente memoria como referencias.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

5 R¹ es un arilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilo sustituido o sin sustituir;

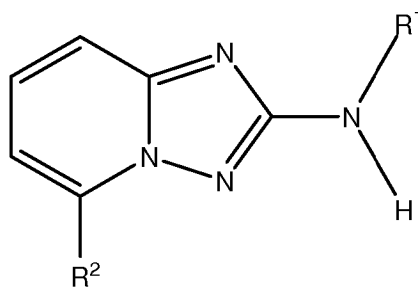
R² es un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir, -OR³, -C(=O)R⁵, -C(=O)NR³R⁴, -NHC(=O)R³, -(CH₂)₀₋₂CR⁶(OR³)R⁴ o un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, bencisoxazolilo o isoindolin-1-onilo.

10 R³ y R⁴ son cada vez que aparecen, independientemente, -H, un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

15 R⁵ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R⁶ es -H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, o junto con R⁴ y los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir.

2. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

R¹ es un arilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R² es -NR³R⁴;

25 R³ y R⁴ son cada vez que aparecen, independientemente, -H, un alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un aralquilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

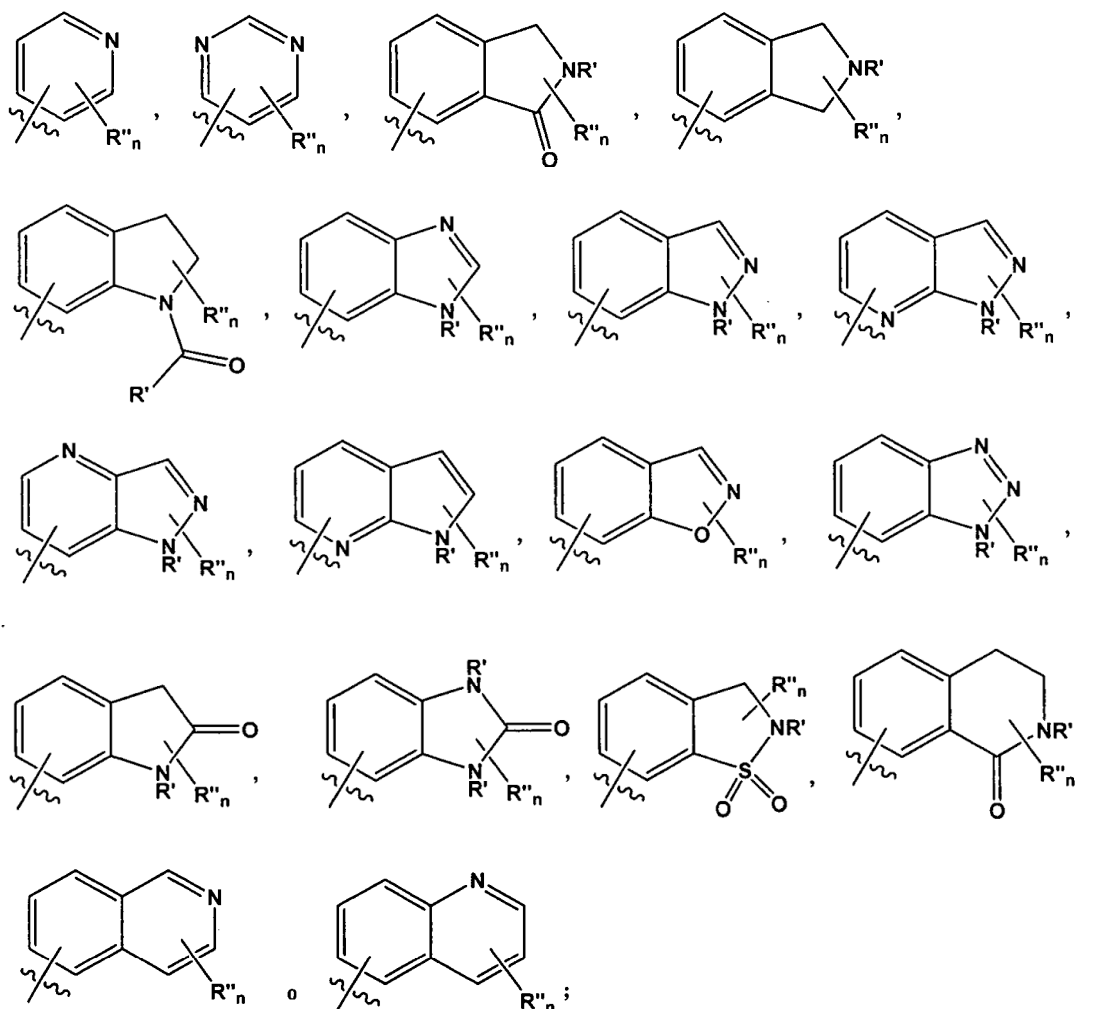
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2,

30 en donde R¹ es fenilo, sustituido con uno o más de -F, -Cl, -CF₃, -CN, hidroxilo, carboxi, metilo, -(alquil C₀₋₄)NH₂, -(alquil C₀₋₄)NH(alquilo C₁₋₄), -O(alquilo C₁₋₄), -O(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -O(alquil C₁₋₄)NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH(piperidilo sustituido o sin sustituir) o un heterociclilo sustituido o sin

sustituir seleccionado de morfolinilo, triazolilo, pirrolidilo, imidazolilo o pirrolidinonilo; o

en donde R¹ es un heterociclilo sustituido o sin sustituir seleccionado de isoindolin-1-onilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolin-2-onilo, quinolinilo, dihidroisoquinolin-1-onilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, dihidrobencisotiazol-1,1-dionilo o pirrolopiridilo, en donde R¹ está sustituido con uno o más de alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂ o -C(O)R, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

10 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es



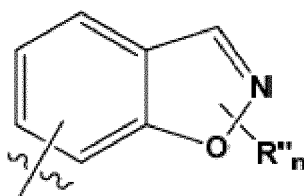
15 en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y n es 0-2.

20 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R¹ es

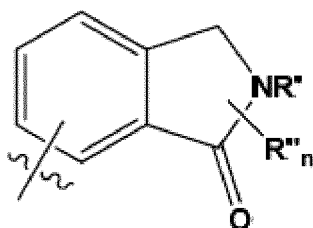
tetrahidrofuranilo, -CH₂(pirrolidilo) o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de -OH, -NH₂ o -(C=O)NH₂; o en donde R² es -(CH₂)₀₋₂CR⁶(OR³)R⁴, en donde R³ es -H y R⁴ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un piperidilo; o

5 en donde R² es -CH(OR³)R⁴, en donde R³ es H y R⁴ es fenilo, piperidilo, piridilo, pirimidin-4(3H)-onilo o tetrahidrofuranilo; o

en donde R² es



o

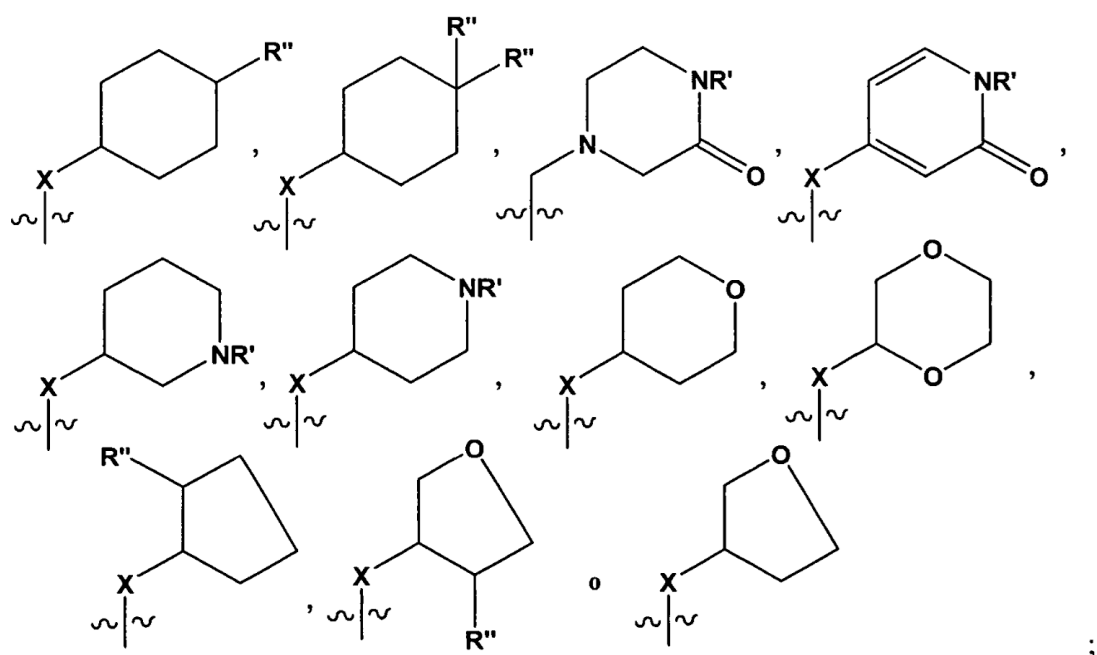


10 en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir; y n = 0-2; opcionalmente en donde R'' es -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -O(CH₂)₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)₂NH₂, -C(=O)NH₂, -CH₂(pirrolidilo) o piperazinilo sustituido o sin sustituir.

7. El compuesto de la reivindicación 2,

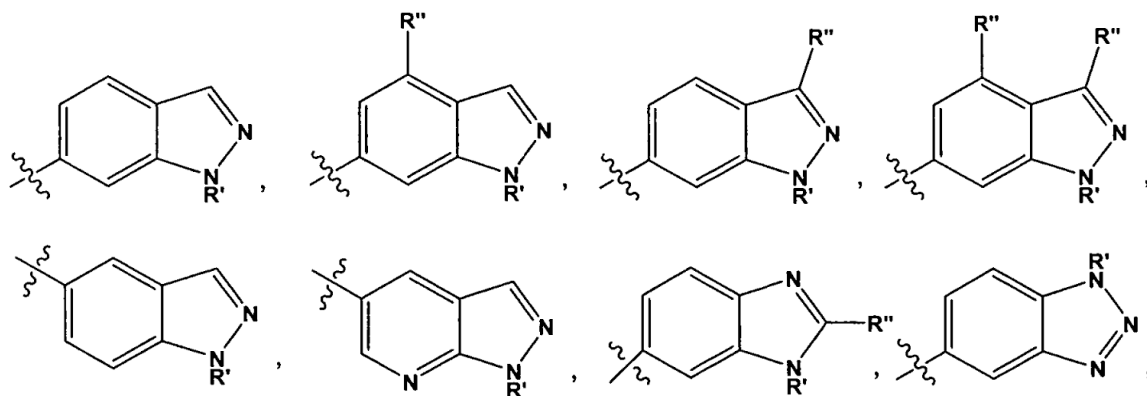
15 en donde R² es -NH(metilo), -N(metilo)₂, -N(metil)(etilo), -NH(etilo), -NH(propilo), -NH(isopropilo), -NH(ciclohexilo), -N(ciclohexil)(metilo), -NHCH₂(ciclopentilo), -NHCH₂(ciclohexilo), -NH(fenilo), -NH(piridilo), -NH(piperidilo), -NH(tetrahidro-2H-piranilo), -N(metil)(tetrahidro-2H-piranilo), -NH(azepanilo), -NH(tetrahidrofuranilo), -N(metil)(tetrahidrofuranilo), -NH(pirrolidilo) o -NHCH₂(tetrahidro-2H-piranilo), en donde cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo o tetrahidrofuranilo está independientemente sustituido o sin sustituir; opcionalmente en donde el metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo o tetrahidrofuranilo, está sustituido con uno o más de fenilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, -NR₂, -OR o -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir.

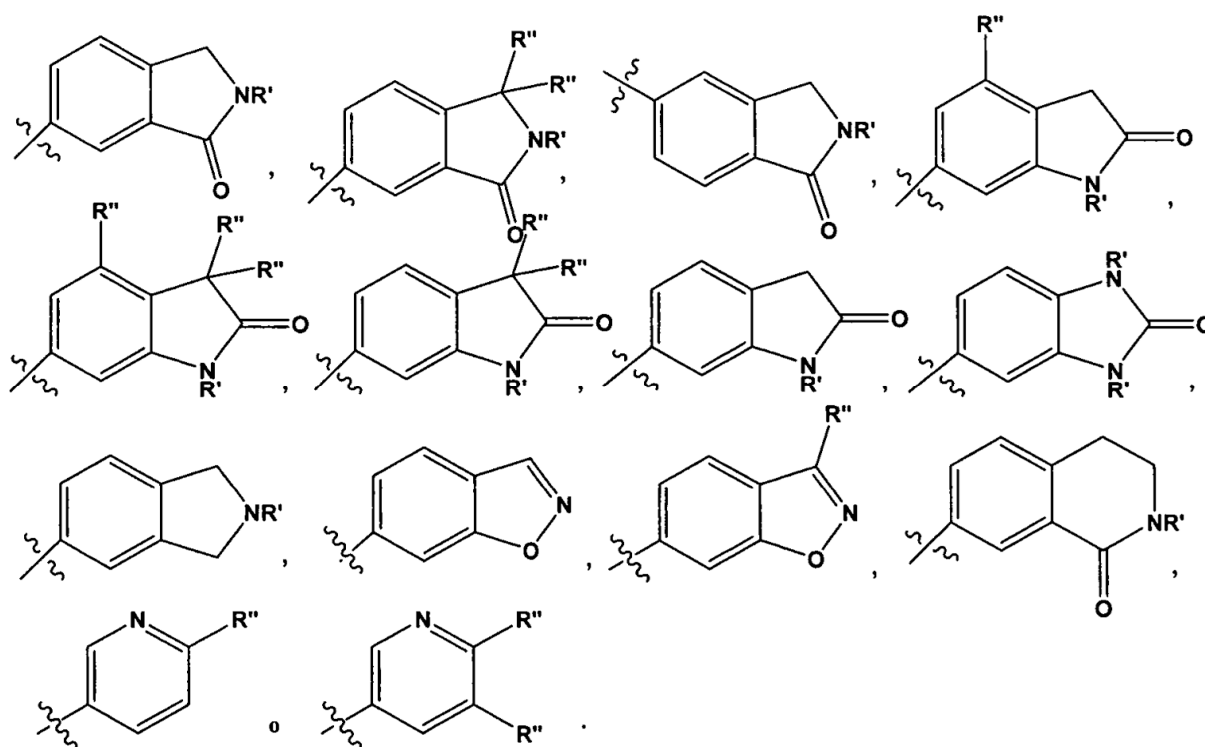
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es -(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)OH,



5 en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir, un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir; y X = CH₂ o CF₂.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R¹ es





en donde R' es -H, o un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; cada R'' es independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, -NR₂, -(alquil C₁₋₄)NR₂, -C(=O)NR₂, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un heterociclilo sustituido o sin sustituir o un heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y n es 0-2.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R'' es -F, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -NH(alquil C₁₋₃)NH₂, -NH(CH₂)₂OH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂NH₂, -O(CH₂)₂pirrolidilo, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH(CH₃)OH, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₂OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NH(CH₂)₂pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o sin sustituir), -NH(tetrahidropirano sustituido o sin sustituir), -CH₂(pirrolidilo), piperidilo sustituido o sin sustituir, morfolinilo sustituido o sin sustituir o piperazinilo sustituido o sin sustituir.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto a una concentración de 10⁶μM inhibe Syk en al menos aproximadamente el 50 %.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es

1-metil-N³-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)1H-indazol-3,6-diamina;

N³-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)1H-indazol-3,6-diamina;

1-metil-N³-(piperidin-4-il)-N⁶-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)1H-indazol-3,6-diamina;

N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

1-metil-6-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

- 3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 4-((2-(2-(metoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;
 N-(2-(metoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 5 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 10 1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 2-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N-(1,4-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-((2-(3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 15 5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 N-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (±)-*cis*-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofuran-3-ol;
 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 20 3-metil-1-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)azetidina-3-ol;
 3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1*H*)ona;
 25 5-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 2-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
 cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 4-((2-(1-isopropil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 30 N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;
 (R)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;
 (±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;
 4-((2-(3-amino-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 35 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1*H*)-ona;
 N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
 4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 2);

- 4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;
- 4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- (S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;
- 4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 5 4-((2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- (±)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1);
- (±)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;
- 10 1-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- cis-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
- trans-4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
- 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona;
- 15 N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- 5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona;
- 20 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2,6-diona;
- N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona;
- (S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;
- (R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;
- 25 (1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-il)metanol;
- (1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol;
- (S)-3-Metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- 30 6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
- cis-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;
- 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;
- 35 trans-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(3-hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 5-(2-aminoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

- (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;
 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;
 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona;
 (R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5 (S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)propan-1-ol;
 4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)etanol;
 10 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)ona;
 5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;
 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;
 (R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;
 15 (S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;
 cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida;
 5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 20 5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-((2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
 5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;
 25 trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;
 trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida;
 5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol;
 30 trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-etanol(piperidin-4-il);
 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;
 2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol;
 35 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida;
 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida;
 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina;

- (R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;
 (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;
- 5 *N*-fenil-5-(piperidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;
 (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;
N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol;
- 10 2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
- 15 6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona;
 (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piridin-3-il)metanol;
 (2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol;
 5-fenoxi-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-2-(fenilamino)-*N*-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carboxamida;
- 20 5-(4-aminobutil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-bencil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona;
 5-(ciclohexiloxi)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-ciclohexil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 25 1-metil-5-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona;
 4-((2-(3-(metoximetil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;
N-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 6-(5-(difluoro(tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)3,3-dimetilindolin-2-ona;
 3-metil-*N*-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-6-amina;
- 30 3-metil-*N*-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-amina;
 5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-*N*-(3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3-metil-*N*-(5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina;
 3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
N-(3,4-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 35 *N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
N-(3-(metoximetil)-1*H*-indazol-6-il)-5-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

- N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 2);
 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 1);
 5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-((1,4-dioxan-2-il)difluorometil)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.
13. Un compuesto de la reivindicación 2 o una de sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es
- cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 cis-4-(2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N²-(3,4-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3,4-trimetilindolin-2-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 N²-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (R)-N²-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina;
 1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;
 (S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofurano-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (R)1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 trans-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N²-(3-(trifluorometil)1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;
 cis-4-(2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N²-(2-(metoximetil)1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 2-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 N²-(1,4-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-diamina;
 2,5-*cis*-4-(2-(4-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

- (R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;
 6-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
- 5 (S)-3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 N²-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
- 10 cis-4-(2-(4-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (±)-trans-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofurano-3-ol;
 (R)-N²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-diamina;
 2,5-*cis*-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona;
 trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
- 15 3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
 (1*S*,3*R*)-3-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (1*R*,3*R*)-3-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (1*R*,3*S*)-3-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
 (1*S*,3*S*)-3-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;
- 20 (S)-N²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidrofurano-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-(2-hidroxietil)indolin-2-ona;
 N⁵-metil-N²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 2-(metil(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)etanol;
 cis-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 25 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona;
 cis-4-(2-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(2-(metoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(1-etil-3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 30 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;
 trans-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
 cis-4-(2-(4-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;
 N²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

- cis-4-(2-(3-amino-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- N²-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N⁵-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina;
- 5 cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);
- cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);
- trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);
- trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);
- cis-1-(hidroximetil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 10 cis-4-(2-(3-(metoximetil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1-metil-1*H*-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
- cis-4-(2-(1-isopropil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 cis-4-(2-(3-etil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
- cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)picolinamida;
- cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
- 20 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
- cis-4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-N⁵-(4-metoxiciclohexil)-N⁵-metil-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2,5-diamina;
- cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)amino)ciclohexanol;
- (1*S*,2*R*)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 25 cis-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 30 cis-4-(2-(6-(metilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
- cis-4-(2-(3,4-difluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 cis-4-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- cis-2-fluoro-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzamida;

- cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-fluoropiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
- 5 (S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
- N⁵-isopropil-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
- (1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- 10 cis-4-(2-(3-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
- cis-4-(2-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 cis-4-(2-(p-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-2-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
- cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
- cis-4-(2-(piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 20 cis-4-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(3-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- (1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
- 25 cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;
- cis-4-(2-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 30 cis-4-(2-(1-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- cis-4-(2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 35 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)nicotinamida;
- cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
- cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

- (±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
- 5 cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;
 trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 10 trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 cis-4-(2-(piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
- 15 trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;
 cis-4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-N²-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
- 20 (S)-N²-(6-morfolinopiridin-3-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol,
 (S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;
 trans-(4-(2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;
 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-2-ol;
- 25 N⁵-(azepan-3-il)-N²-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 (S)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina,
 (R)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²-fenil-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- 30 N-metil-4-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 (R)-N²-(isoindolin-5-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(isoindolin-5-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
- 35 cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-N²-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

- N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 (R)-N²-(4-fluorofenil)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 5 (S)-N²-(4-fluorofenil)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-(1H-indazol-6-il)-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina;
 (R)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina;
 (S)-N⁵-(piperidin-3-il)-N²-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina;
 10 trans-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N⁵-metil-N²,N⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (R)-N²-fenil-N⁵-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-fenil-N⁵-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 15 (R)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N⁵,N⁵-dimetil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N²-fenil-N⁵-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 20 cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 (R)-N²-fenil-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 (S)-N²-fenil-N⁵-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-N⁵-(4-aminociclohexil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 4-(5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 25 trans-N⁵-(4-aminociclohexil)-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxamida;
 N²-fenil-N⁵-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²,N⁵-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;N⁵-isopropil-N²-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 30 N²-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 N²-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 N⁵-metil-N²-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 35 6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de
 cis-*terc*-butilo;
 N²-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N⁵-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

- 6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 N²-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-N⁵-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 cis-4-(2-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona;
 5 cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona;
 4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N²-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N⁵-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
 6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 cis-4-(2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 10 cis-4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
 1-metil-5-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ona;
 o
 cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ona.
14. Un compuesto o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en
 15 donde el compuesto es
- N-metil-4-(5-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 5-(5-(2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
 (6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;
 (6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;
 20 (6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;
 2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-2-ol;
 5-(2-(metoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanol;
 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida;
 25 (6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;
 5-(2-((metilamino)metil)benzo[*d*]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-(1*H*-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 30 N-(4-fluorofenil)-5-(1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(2-((metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 35 5-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(1*H*-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(2-((dimetilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

- 5-(2-((metilamino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina;
 5-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 5-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 5 *N*-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 5-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 5-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 5-(1*H*-indazol-5-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 6-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 10 6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
 (1*S*,2*S*)-2-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)azetidid-3-ol;
 4-(5-(1*H*-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
 (*S*)-4-(5-(3hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
 15 (*R*)-4-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzamida;
 (1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)azetidid-3-il)metanol;
 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)azetidid-3-ol;
 (*R*)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 20 (*S*)-(1-(2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;
 5-(pirrolidin-1-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 (*R*)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (*S*)-(1-(2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;
 (*R*)-1-(2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;
 25 (*S*)-1-(2-(4-(bifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;
 (1*S*,2*S*)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1*S*,2*R*)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1*R*,2*R*)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 5-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
 30 4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
 (1*R*,2*S*)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1*S*,3*R*)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1*S*,3*S*)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 (1*R*,3*R*)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 35 (1*R*,3*S*)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;
 4-(5-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)isobutiramida;

- N*-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)acetamida;
- 3,3-dimetil-6-(5-morfolino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
- N*-(2-((dimetilamino)metil)1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
- 5-(3-fluorofenil)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
- 5 (6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;
- 5-(3-fluorofenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
- 3'-cloro(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-5-bifenil-2-carboxamida;
- 4-(5-(3-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(3-(1*H*-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 10 4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(4-(1*H*-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 3-(2-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- 4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 15 4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 3-(2-(benzo[*d*]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida;
- 3-(2-(4-(1*H*-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- N*⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)quinolina-2,6-diamina;
- 20 4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 3-(2-(1-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- 4-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 25 *N*⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-*N*³-(piperidin-4-il)1*H*-indazol-3,6-diamina
- 3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- ácido 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)benzoico;
- 6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol;
- 3-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- 30 3-(2-(1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- ácido 4-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzoico;
- ácido 3-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)benzoico;
- N*-(2-((dimetilamino)metil)1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina;
- 3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)fenol;
- 35 4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilamino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
- 1-metil-*N*⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)1*H*-indazol-3,6-diamina;

- 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-diona-6-amina;
 N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N²-(2-aminoetil)-N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;
 5 N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;
 N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N⁵-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-3,5-diamina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-5-amina;
 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-3,6-diamina;
 10 2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 N-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-6-amina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-amina;
 15 1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;
 N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 20 N-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N⁶-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1*H*-indazol-3,6-diamina;
 5-fenil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina;
 25 1-(5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-1-il)etanona;
 N-(1*H*-indazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 30 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;
 3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 N-(1*H*-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
 35 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;
 N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida;

- 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-fenil-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo;
 5 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida;
 N-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida;
 N-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida;
 5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(3-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 10 5-(4-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo;
 5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida;
 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida;
 15 5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;
 5-(4-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 2-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 20 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;
 N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 N¹,N¹-dimetil-N⁴-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzeno-1,4-diamina;
 N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 25 5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina; o
 N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio de soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa en donde la cinasa es una o más de Syk, FLT3, JAK1 o JAK2.

- 35 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas.

18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17,

- 40 en donde el cáncer es el cáncer de la cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea; o

- 5 en donde la afección inmunológica es el síndrome de Behcet, la enfermedad mastocitaria no alérgica, la espondilitis anquilosante, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus, la enfermedad inflamatoria del intestino, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la miastenia grave, la enfermedad de Grave, el rechazo de trasplantes, el rechazo humoral de trasplantes, el rechazo no humoral de trasplantes, el rechazo celular de trasplantes, la púrpura trombocitopénica inmune, la púrpura trombocitopénica idiopática, la diabetes, la respuesta inmunológica a la infestación bacteriana, parasitaria, helmíntica o a la infección viral, el eccema, la dermatitis, la enfermedad de injerto contra hospedador, la enfermedad de Goodpasture, la enfermedad hemolítica del recién nacido, la anemia hemolítica autoinmune, el síndrome antifosfolípido, la vasculitis asociada a ANCA, el síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener, el pénfigo vulgar,
- 10 enfermedad del suero, la crioglobulinemia mixta, la neuropatía periférica asociada al anticuerpo IgM, la poliangitis microscópica, la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Sjogren, una afección fibrótica o la cirrosis biliar primaria; o
- 15 en donde la afección inflamatoria es la vasculitis no-ANCA, la psoriasis, el asma, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, la urticaria, la anafilaxia, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística, la enfermedad inflamatoria del intestino, el síndrome del intestino irritable, la gota, la enfermedad de Crohn, la colitis mucosa, la colitis ulcerosa, la alergia a un antígeno intestinal, la diabetes o la obesidad; o
- 20 en donde la enfermedad cardiovascular es la reestenosis, la aterosclerosis, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro; o
- en donde la enfermedad neurodegenerativa o neuroinflamatoria es la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, o la encefalitis o el daño asociados a virus o bacterias.