

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 491**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2011 PCT/EP2011/052101**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11101304**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2011 E 11702848 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2536710**

54 Título: **Derivados piperidina**

30 Prioridad:

17.02.2010 EP 10153843

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BAUMANN, KARLHEINZ;
FLOHR, ALEXANDER;
GOETSCHI, ERWIN;
GREEN, LUKE;
JOLIDON, SYNESE;
KNUST, HENNER;
LIMBERG, ANJA;
LUEBBERS, THOMAS y
THOMAS, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 594 491 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).

Ahora se ha encontrado que los presentes compuestos de fórmula I son moduladores del amiloide beta y, de esta manera, que pueden resultar útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a la deposición del β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades, tales como la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

Los cuatro compuestos, dados a conocer anteriormente, se mencionan específicamente en los documentos nº WO03/044014 y nº WO93/19050, Database Caplus, nº 2010:131705 y Database Registry, Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, US, 3 de septiembre de 2009, nº XP000002657211.

Además, el documento nº WO2007/125405 da a conocer compuestos en los que el heteroaroilo I es un grupo isoquinolín-3-ilo en lugar de un grupo heteroaroilo de cinco o seis elementos o un sistema bicíclico de anillos. El documento nº WO2006/113704 da a conocer antagonistas heteroaroilo sustituidos de CB1 para el tratamiento de trastornos del apetito, la obesidad y trastornos adictivos. Además, se mencionan más de 100 trastornos diferentes, entre ellos la enfermedad de Alzheimer. El compuesto más próximo, nº 309 del documento nº WO2006/113704 comprende un grupo pirazín-2-ilo, que no se encuentra incluido en la definición de un grupo heteroaroilo de cinco o seis elementos mencionada para heteroaroilo II.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en la etapa posterior de la vida. Patológicamente, la EA se caracteriza por la deposición de amiloide en placas extracelulares y en ovillos neurofibrilares intracelulares en el cerebro. Las placas amiloides están compuestas principalmente de péptidos amiloides (péptidos A β) que se originan a partir de proteína precursora del β -amiloide (PPA) mediante una serie de etapas de corte proteolítico. Several forms of APP have been identified of which the most abundant are proteins of 695, 751 and 770 amino acids length. They all arise from a single gene through differential splicing. The A β peptides are derived from the same domain of the APP.

Los péptidos A β se producen a partir de APP mediante la acción secuencial de dos enzimas proteolíticas denominados β -secretasa y γ -secretasa. La β -secretasa corta en primer lugar en el dominio extracelular de la APP inmediatamente en el exterior del dominio transmembrana (TM), produciendo un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio TM y citoplasmático (CTF β). CTF β es el sustrato de la γ -secretasa, que corta en varias posiciones contiguas dentro del TM, produciendo los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. Diversos cortes proteolíticos mediados por la γ -secretadas resultan en péptidos A β de diferentes longitudes de cadena, por ejemplo A β 38, A β 40 y A β 42. El último se considera el péptido amiloide más patogénico debido a su fuerte tendencia a formar agregados neurotóxicos.

La β -secretasa es una aspartil proteasa típica. La γ -secretasa es una actividad proteolítica que consiste de varias proteínas; su composición exacta no se entiende por completo. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y podrían representar un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas que cortan dentro del TM de sus sustratos y que son ellas mismas proteínas membranas politópicas. Otros componentes esenciales de la γ -secretasa pueden ser la nicastrina y los productos de los genes aph1 y pen-2. Son sustratos demostrados de la γ -secretasa la APP y las proteínas de la familia del receptor Notch; sin embargo, la γ -secretasa presenta una especificidad de sustrato laxa y podría cortar otras proteínas membranales no relacionadas con APP y Notch.

La actividad de la γ -secretasa resulta absolutamente necesaria para la producción de los péptidos A β . Se ha demostrado lo anterior tanto por medios genéticos, es decir, la anulación de los genes presenilina, y mediante compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Debido a que, según la hipótesis del amiloide de la EA, la producción y deposición del A β es la causa última de la enfermedad, se cree que los inhibidores selectivos y potentes de la γ -secretasa resultarán útiles para la prevención y tratamiento de la EA.

Un modo alternativo de tratamiento es la modulación de la actividad de la γ -secretasa que resulta en una reducción selectiva de la producción de A β 42. Lo anterior conducirá a un incremento de las isoformas de A β más cortas, tales como A β 38, A β 37 u otras, que presentan una capacidad reducida de agregación y formación de placas y que resultan menos neurotóxicas. Entre los compuestos que muestran dicho efecto sobre la modulación de la actividad de la γ -secretasa se incluyen determinados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) y análogos relacionados (Weggen et al., Nature 414:212-16, 2001).

De esta manera, los compuestos de la presente invención resultarán útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades tales como la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual sobre la modulación de la γ -secretasa, por ejemplo las publicaciones siguientes:

- Morihara et al, J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12
- Jantzen et al, J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54

Takahashi et al, J. Biol. Chem., 278 (2003) 18644-70
 Beher et al, J. Biol. Chem. 279 (2004) 43419-26
 Lleo et al, Nature Med. 10 (2004) 1065-6
 Kukar et al, Nature Med. 11 (2005) 545-50
 5 Perretto et al, J. Med. Chem. 48 (2005) 5705-20
 Clarke et al, J. Biol. Chem. 281 (2006) 31279-89
 Stock et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2219-2223
 Narlawar et al, J. Med. Chem. 49 (2006) 7588-91.

10 Se utilizan las definiciones siguientes de compuestos de fórmula I:

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo o t-butilo. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

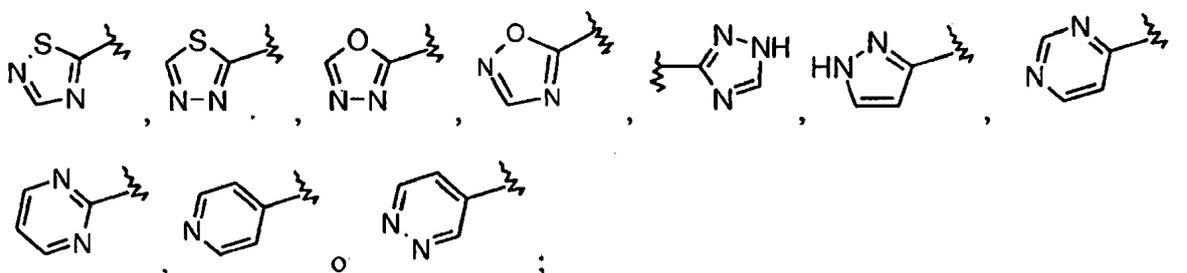
15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CF₂CHF₂ o CH₂CF₂CF₃.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por hidroxilo, por ejemplo CH₂OH, CH(CH₃)OH o C(CH₃)₂OH.

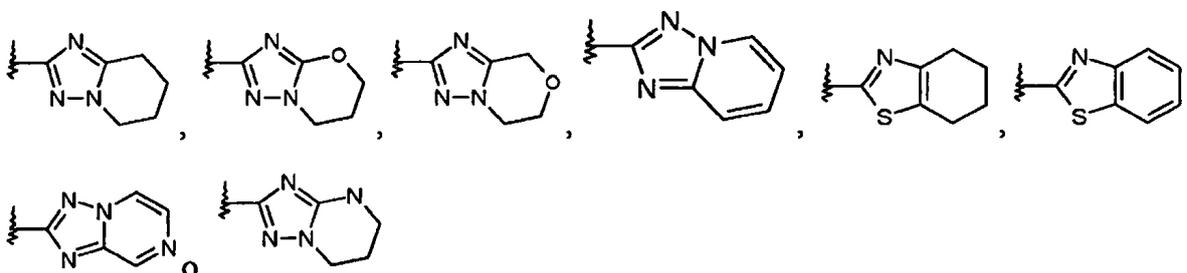
25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que se encuentra unido por un átomo de O.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

30 La expresión "grupo heteroarilo de cinco elementos que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de entre O, S o N" se selecciona de entre el grupo que consiste de:



35 La expresión "un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre S, O o N, en el que por lo menos uno es de naturaleza aromática" se selecciona de entre el grupo que consiste de:



40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo insaturado o parcialmente insaturado que contiene heteroátomos tales como O, S y N, en el que los grupos se seleccionan de entre morfolinilo, dihidropiridinilo, dihidropiranilo, piperidínilo o 6-aza-spiro[2,5]octanilo.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo alquilo insaturado de 3 a 6 carbonos seleccionados de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

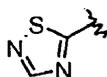
El término "cicloalqueno" se refiere a un anillo alquilo parcialmente insaturado de 3 a 6 carbonos, por ejemplo ciclohexeno.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Los objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I, la utilización de dichos compuestos para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), la demencia de tipo infarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down, a su preparación y a medicamentos basados en un compuesto de fórmula I según la invención.

Son objetivos adicionales de la invención todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de compuestos de fórmula I.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula Ia, en el que el heteroátomo I es:



y heteroátomo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo los compuestos siguientes:

[8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina,

[8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,

[8-(3,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(6-metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[8-(6-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

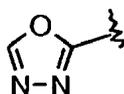
[8-(2-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,

[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,

[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,

- il]-amina,
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-(8-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 3-(2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo,
 N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(2,3-diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3-clorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 [8-(5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 ,
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 [8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3-cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(2-fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 (8-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 ,
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 (cis,rac)-N-(3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 (3S,4R)- y
 (3R,4S)-N-(3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 (cis,rac)-[3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,
 (cis,rac)-[3,4-difluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,
 N-(3,3-difluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 4-cloro-3-(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo,
 (4-fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)metanol o
 N-((3S,5S)-3,5-dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina.

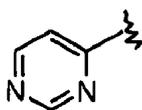
Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que hetarilo I es:



y hetarilo II es un grupo heteroarilo de cinco o seis elementos, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, por ejemplo los compuestos siguientes:

- [1-(3,5-dicloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [1-(3-cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina,
 2-[2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol,
 2-(6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il)-propán-2-ol o
 2-(G-(4-cloro-bencil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il)-propán-2-ol.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que hetarilo I es:

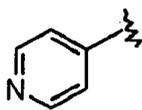


y hetarilo II es un grupo bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 [1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina,
 [8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-o-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 10 [1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-il]-amina,
 [8-(2,3-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 3-(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo,
 [8-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina,
 15 3-(2-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo,
 N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina o
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que hetarilo I es:

20



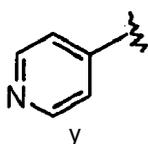
y

hetarilo II es un grupo bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 25 2-(8-(4-cloro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 30 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 [8-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(6-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 35 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(2-cloro-4-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,
 [8-(6-metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 40 a,
 [8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,
 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 45 3-(2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)-benzocitrilo,
 [8-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 [8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina,
 50 terc-butilo,
 4-(6-metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 55 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina,

8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 2-(8-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol,
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina,
 [4-(3,4-difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-a
 mina,
 (cis,rac)-[8-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amin
 a,
 (cis,rac)-N-(3-fluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amin
 a,
 2-(8-(4-fluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol,
 2-(8-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol
 o
 N-(3,3-difluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina.

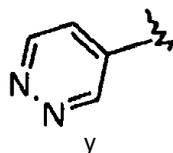
15 Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que hetarilo I es:



hetarilo II es un grupo bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo los compuestos siguientes:

8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,5-bis(triflubrometil)fenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3-clorofenoxi)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 (2'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipindinil-4-il)-[8-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amin
 a,
 3-(2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzoniitrilo,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 6-cloro-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6,8-bis(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-etoxifenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-4-(3,4-difluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4-fluoropiperidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4,4-difluoropiperidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-6-
 ol,
 N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amin
 a,
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-(2'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,
 4']bipiridinil-4-il)-amina,
 1-(2-cloropiridín-4-il)-4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-4-carbonitrilo,
 (cis,rac)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)-3-fluoropiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 (cis,rac)-N-(3-fluoro-1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)-4-fenilpiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2,4-difluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina, o
 4-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-carbonitr
 ilo.

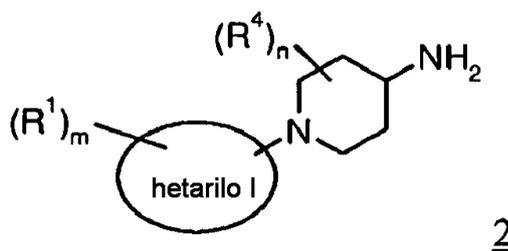
Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que hetarilo I es:



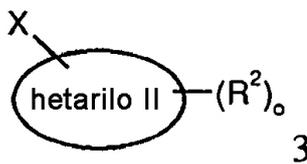
- 5 hetarilo II es un grupo bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo los compuestos siguientes:
 8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina o
 10 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina.

Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos a continuación, comprendiendo los procedimientos:

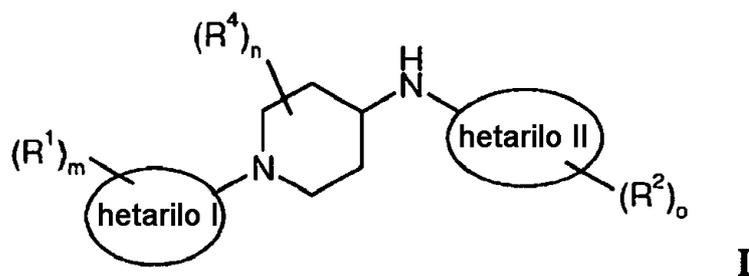
- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:

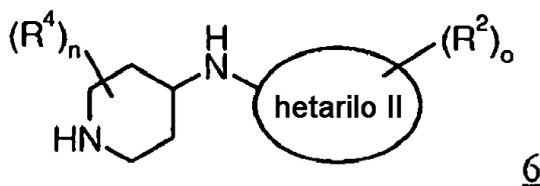


produciendo un compuesto de fórmula:

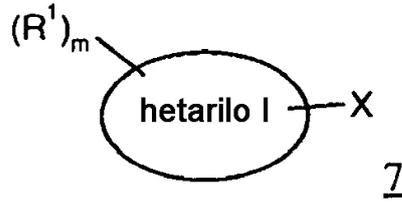


en la que X es halógeno y los grupos adicionales presentan el significado indicado anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

- 30 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

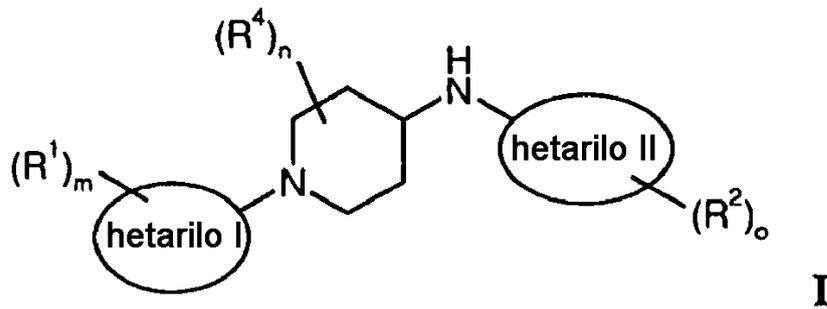


con un compuesto de fórmula:



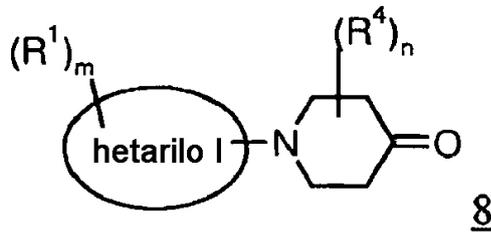
5

produciendo un compuesto de fórmula:



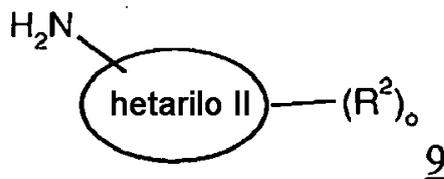
10

en la que X es halógeno y los grupos adicionales presentan el significado indicado anteriormente, c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



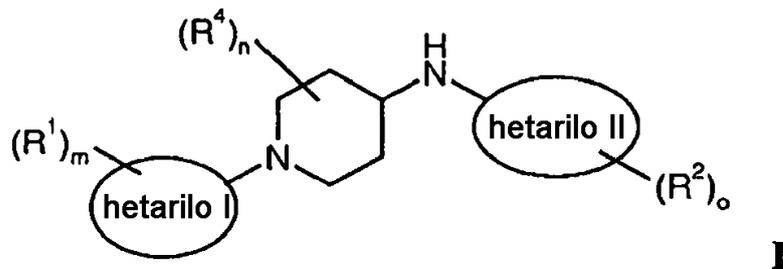
15

con un compuesto de fórmula:



20

produciendo un compuesto de fórmula:

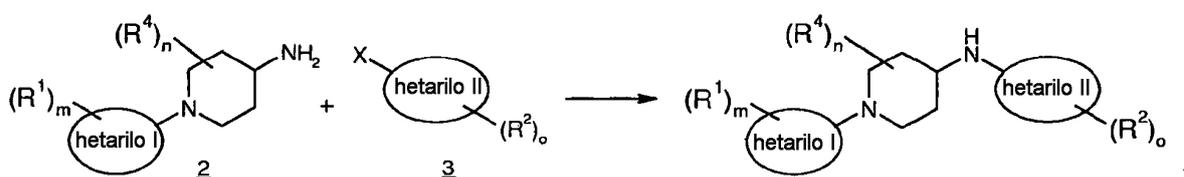


en la que los grupos presentan el significado indicado anteriormente y R³ es hidrógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas siguientes. El experto en la materia presenta los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario.

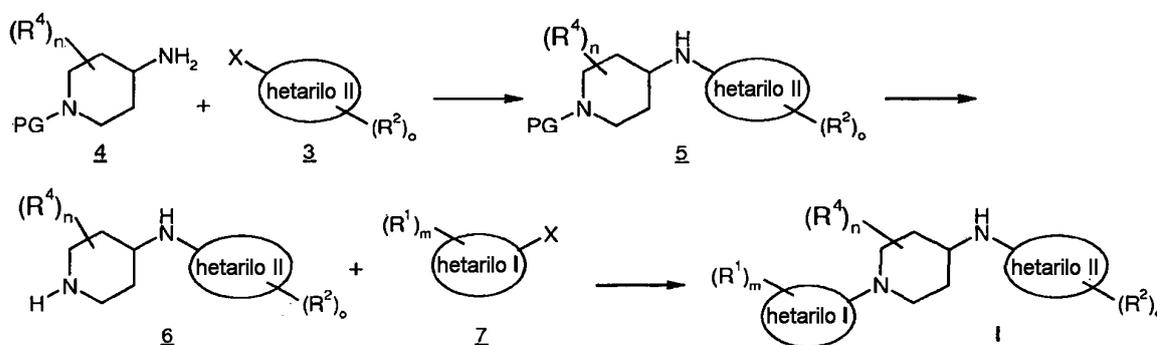
En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, según las materias primas y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Esquema 1



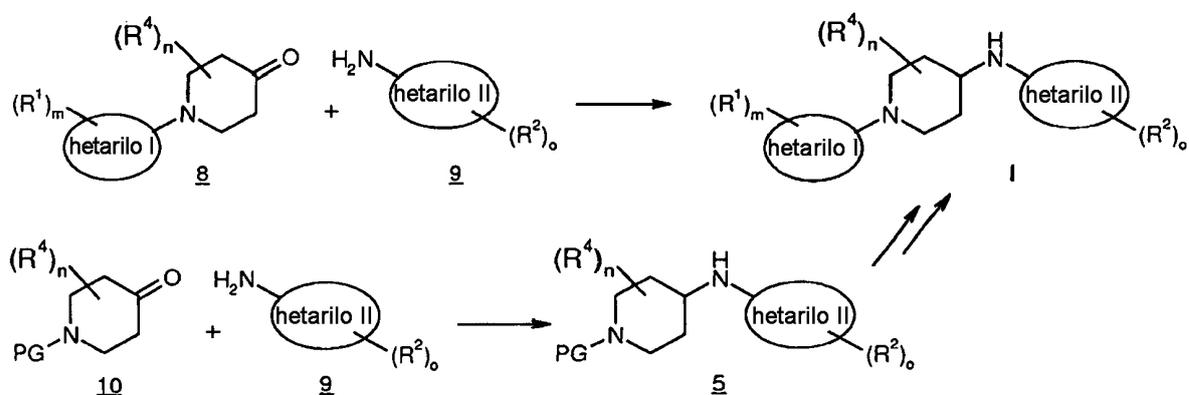
Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante el acoplamiento de aminas de fórmula general 2 y haluros de fórmula general 3 (ver el Esquema 1). Dicha reacción puede llevarse a cabo utilizando procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo reacciones de desplazamiento bajo condiciones catalíticas (tales como, por ejemplo la catálisis con paladio (0) o cobre (II)) o bajo condiciones térmicas o bajo condiciones básicas.

Esquema 2



Alternativamente, pueden acoplarse haluros 3 bajo las condiciones indicadas anteriormente con aminas de fórmula general 4 que portan un grupo protector PG, por ejemplo Boc, en el nitrógeno de la piperidina (ver el Esquema 2). Tras la desprotección con, por ejemplo, ácido trifluoroacético, las piperidinas 6 pueden acoplarse con un haluro de hetarilo I de fórmula 7, proporcionando compuestos de fórmula I.

Esquema 3



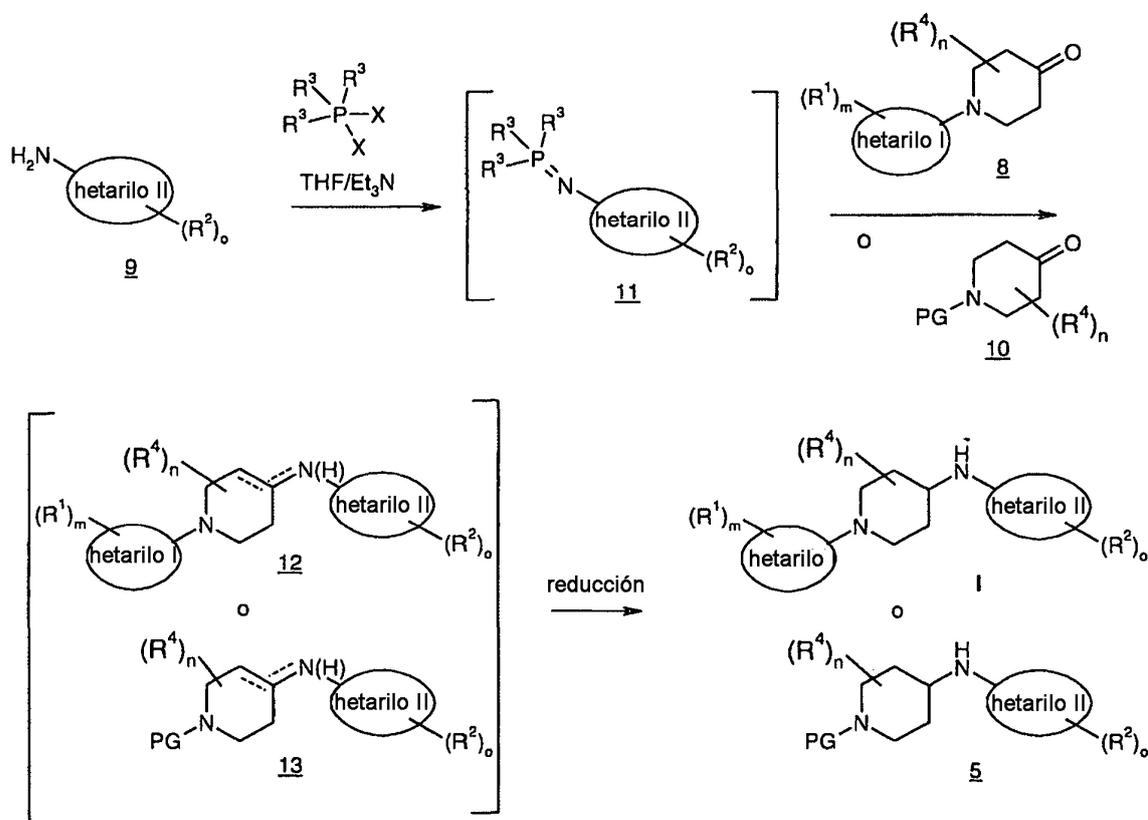
R^3 es hidrógeno;

5 Alternativamente pueden utilizarse anilinas de fórmula general 9 en una reacción de aminación reductora con cetonas de fórmula general 8 o 10 (ver el Esquema 3), proporcionando compuestos 1 directamente o después de la escisión del grupo protector PG de 5, seguido del acoplamiento con haluro de heteroarilo 7 tal como se indica en el Esquema 2. La aminación reductora puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica, por ejemplo mediante calentamiento de la amina y la cetona en un solvente apropiado (por ejemplo tolueno, dicloroetano o THF), posiblemente en presencia de un ácido por (por ejemplo ácido acético o tetraisopropil-ortotitanato) y la reducción de la imina intermediaria con un agente reductor apropiado (por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico o hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono).

10 Las anilinas de fórmula general 9, las cuales pueden utilizarse como materiales de partida para la preparación de compuestos de fórmula 1, pueden prepararse tal como se indica en los esquemas siguientes.

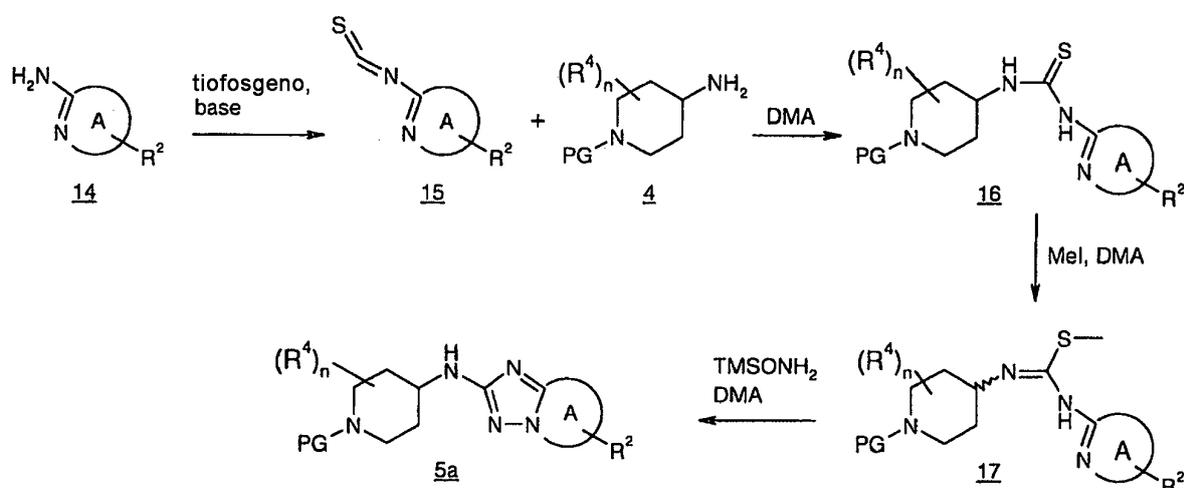
15

Esquema 4

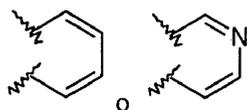


El acoplamiento de las anilinas de fórmula general 9 con cetonas de fórmula general 8 o 10 puede llevarse a cabo alternativamente mediante el protocolo de aza-Witting/reducción siguiente (ver el Esquema 4). Las anilinas de fórmula general 9 pueden convertirse en primer lugar en los trialquilfosfacenos 11 correspondientes de los mismos mediante reacción con trialquildihalo fosforano (por ejemplo diclorotrimetilfosforano, preparada mediante reacción de trimetilfosfina con hexacloroetano en THF o diclorometano) y una base amina orgánica (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo THF o diclorometano). A continuación, se añaden cetonas de fórmula general 8 o 10 a la mezcla de reacción que contienen los fosfacenos 11 preparados *in situ* y se calienta la mezcla. La imina/enaminas 12 o 13 resultantes seguidamente se tratan con un agente reductor apropiado (por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, decaborano, complejo de borano-THF, hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono) en el solvente apropiado (THF, DCM, MeOH y mezclas de los mismos) con o sin catálisis ácida (por ejemplo ácido acético) a temperaturas ambiente o elevadas para proporcionar compuestos de fórmula general 5 o I (en caso de que R^3 es hidrógeno).

Esquema 5



A representa:

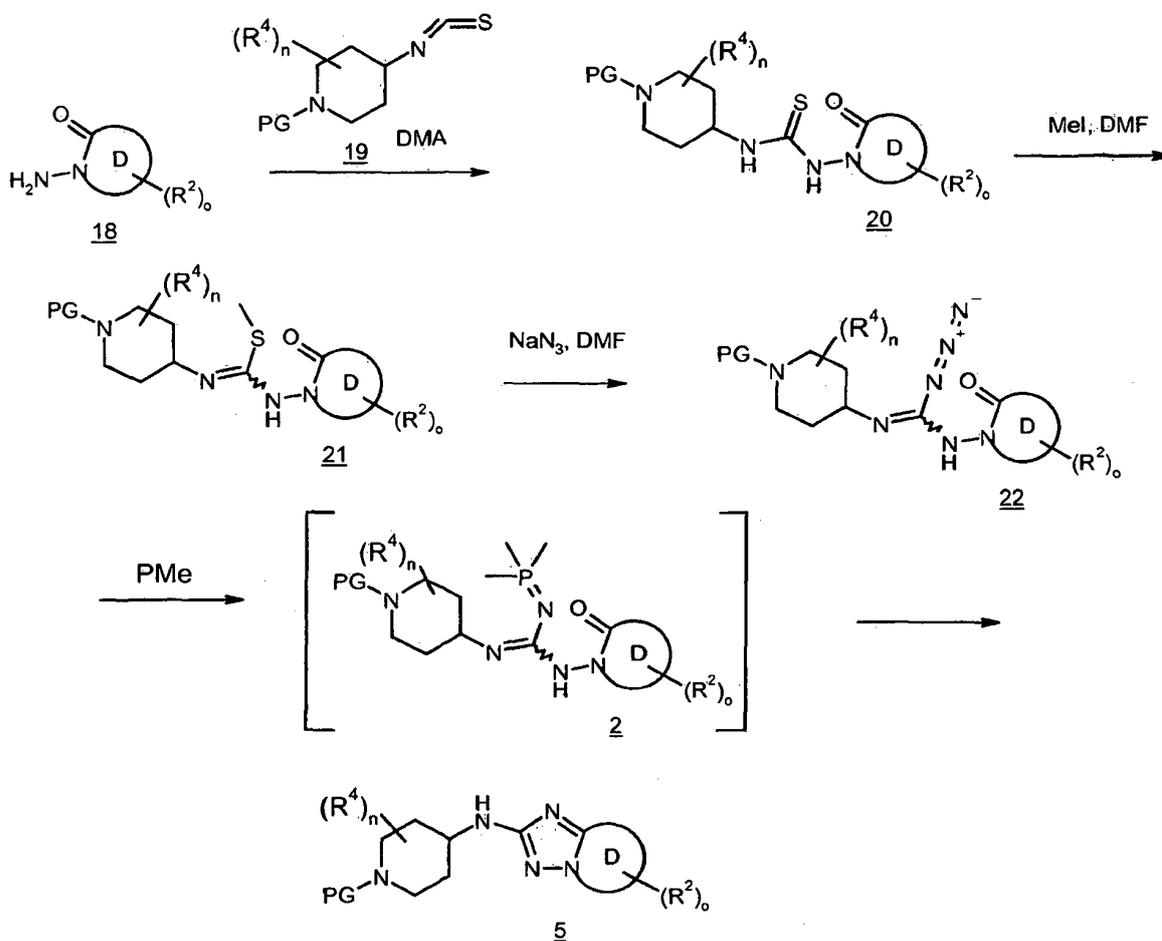


5

10

Las triazolopiridinas de fórmula general **5a** pueden construirse alternativamente mediante conversión de las aminas de fórmula general **14** en los isotiocyanatos **15** correspondientes de los mismos (por ejemplo mediante reacción con tiosfogeno o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en diclorometano en presencia de una base orgánica o inorgánica acuosa) y la reacción con aminas de fórmula general **4** (ver el Esquema 5). Las tioureas **16** resultantes pueden activarse mediante alquilación con yodometano y posteriormente ciclizarse en triazolopiridinas **5a** mediante fuerte calentamiento (>130°C) en presencia de un derivado hidroxilamina convenientemente funcionalizado, por ejemplo O-(trimetilsilil)-hidroxilamina en un solvente polar, por ejemplo dimetilacetamida.

Esquema 6



D representa un anillo carbocíclico, preferentemente:

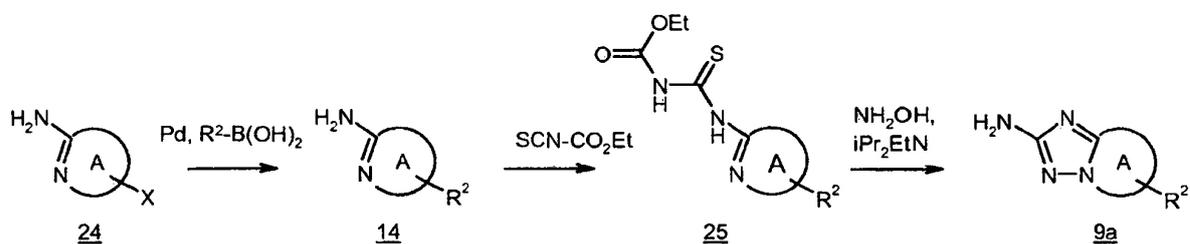


5

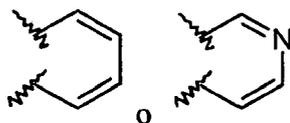
Pueden preparar triazolopiridinas de fórmula general 5b en primer lugar condensando hidrazidas cíclicas 18 e isotiocianatos 19 (preparados mediante métodos conocidos por el experto en la materia) para formar tiourea 20 (ver el Esquema 6). La activación del grupo azufre mediante alquilación (por ejemplo yodometano en DMF a temperaturas elevadas) permite su desplazamiento con una azida (por ejemplo azida sódica en DMF a temperaturas elevadas), proporcionando azidoguanidina 22. La reducción de Staudinger con trimetilfosfina genera un intermediario fosfaceno 23 que se cicliciza bajo calentamiento, generando triazolopiridina 5b.

Las anilinas de fórmula general 9, las cuales pueden utilizarse como materiales de partida para la preparación de compuestos de fórmula I, pueden prepararse tal como se indica en los esquemas siguientes.

15

Esquema 7

A representa:

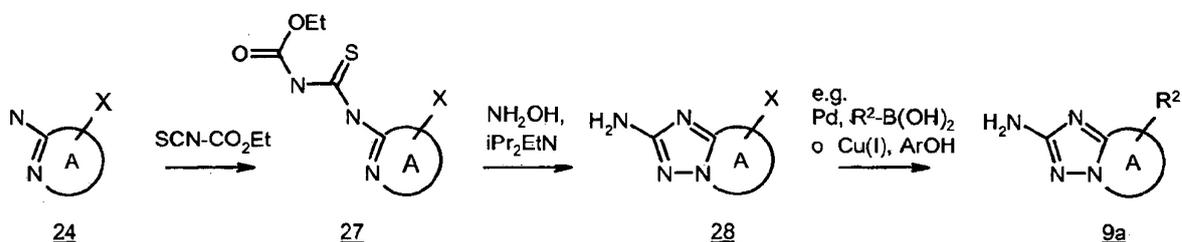


5

y X representa Cl o Br.

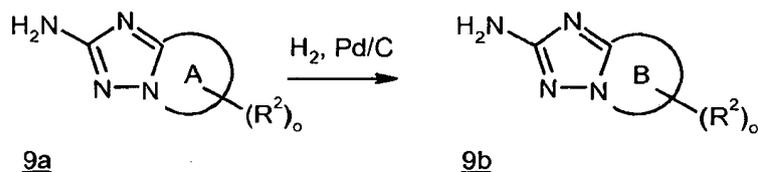
Las anilinas 9a en la que el heteroarilo II es una fracción triazol con adición de anillo (ver el Esquema 7) pueden construirse a partir de los derivados amino correspondientes 14, los cuales se encuentran disponibles comercialmente o pueden obtenerse a partir de los haluros correspondientes 24 mediante acoplamiento catalizado por paladio con ácidos borónicos o ésteres borónicos (por ejemplo éster de pinacol). Las aminas 14 pueden hacerse reaccionar con isotiocianato de etoxycarbonilo, rindiendo derivados tiourea 25 que se someten a una reacción de ciclización tras el tratamiento con hidroxilamina en presencia de una base con liberación de dióxido de carbono, rindiendo triazoles anillado 9a (tal como se indica en, por ejemplo, M. Nettekoven et al., Synthesis 11:1649-1652, 2003).

15

Esquema 8

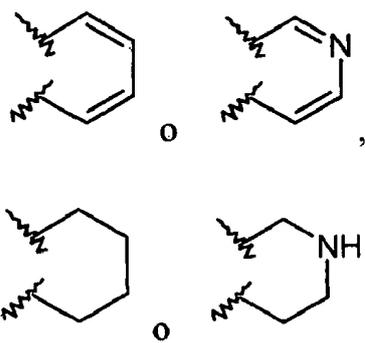
20

Alternativamente, puede modificarse el orden de las etapas en el Esquema 7 (ver el Esquema 8). Los haluros 24 (los cuales se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos) pueden hacerse reaccionar con isotiocianato de etoxycarbonilo seguido del tratamiento con hidroxilamina, proporcionando triazoles anillados 28. A continuación, estos haluros pueden someterse a, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio con ácidos borónicos o acoplamiento catalizado por cobre (I) con fenoles (por ejemplo según D. Maiti et al., JOC 75:1791-1794, 2010), proporcionando aminotriazoles sustituidos 9a.

Esquema 9

25

A es:



B es:

5

Los compuestos 9a pueden hidrogenarse con paladio sobre carbono como catalizador, rindiendo los compuestos parcialmente saturados correspondientes 9b (ver el Esquema 9). Dependiendo de la naturaleza del anillo A, dicha reacción puede requerir una temperatura elevada o una presión de hidrógeno o la presencia de ácido (por ejemplo HCl). Alternativamente, los compuestos 9a pueden reducirse con metales, por ejemplo magnesio en solución alcohólica (tal como etanol) con o sin activación del metal (por ejemplo la activación con cantidades catalíticas de yodo).

10

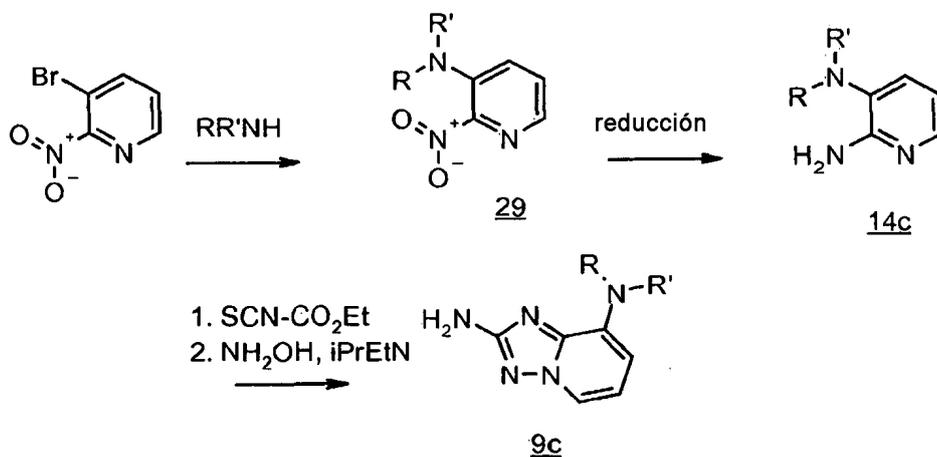
En el caso de que el anillo B del compuesto 9b contenga un grupo NH, éste puede modificarse, por ejemplo mediante aminación reductora con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro sódico, proporcionando aminas alquiladas, mediante acilación con anhídridos o cloruros de ácido en presencia de una base, proporcionando las amidas, mediante reacción con cloruros de sulfonilo, proporcionando sulfonamidas, mediante reacción con carbonildiimidazol o trifosgeno y alcoholes o una amina, proporcionando los carbamatos o ureas, respectivamente.

15

Para llevar a cabo estas modificaciones puede resultar necesaria la protección del grupo amino en el triazol 9a antes de la etapa de hidrogenación, por ejemplo mediante protección con un grupo Boc que puede introducirse con, por ejemplo, anhídrido de Boc y que puede cortarse tras la hidrogenación, y modificaciones con, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

20

Esquema 10

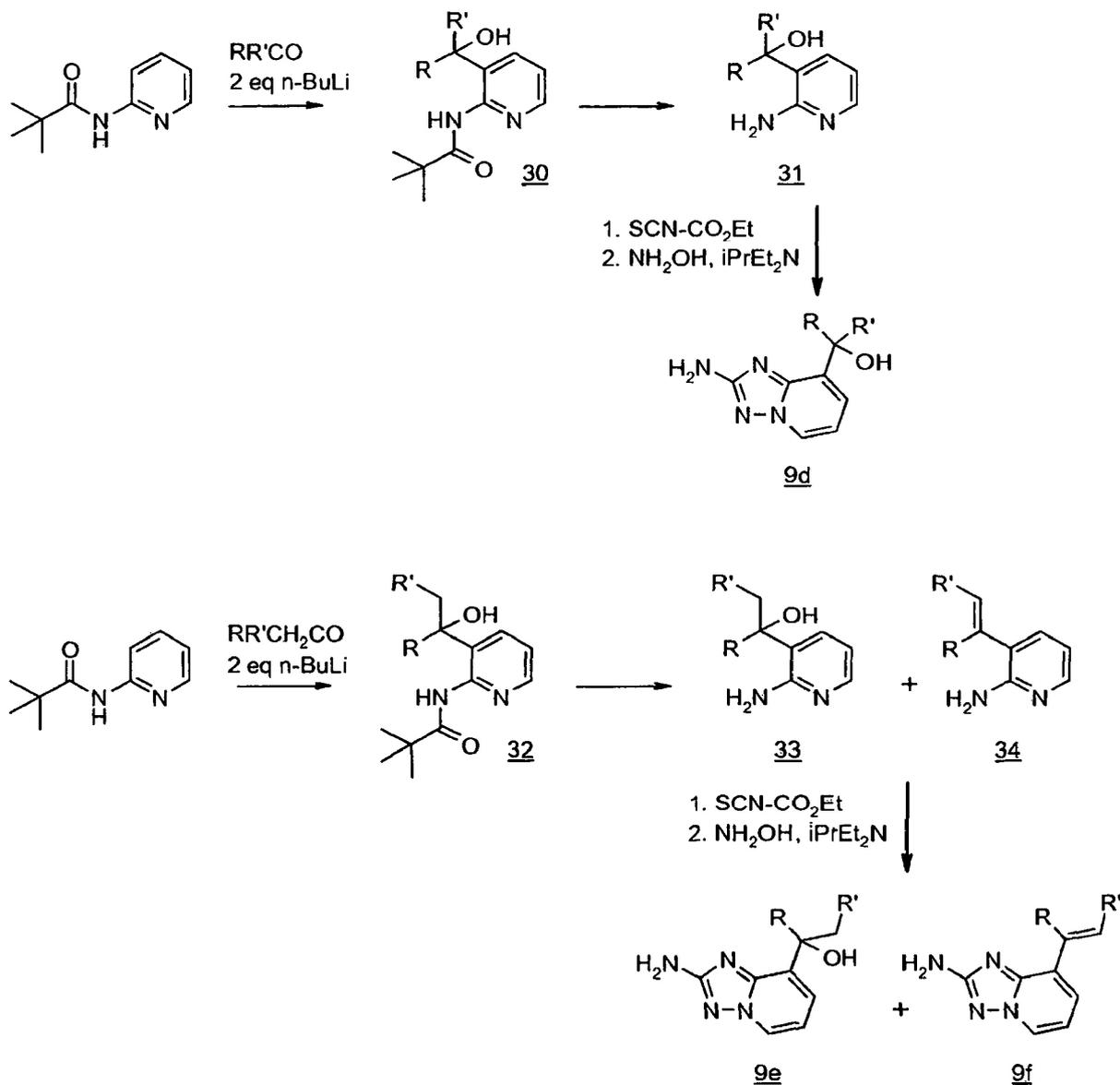


25

La introducción de un sustituyente amina ($R^2=RR'N$) (R y R' son preferentemente metilo) en la posición 8 de la triazolopiridina 9c (ver el Esquema 10) puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la 3-bromo-2-nitropiridina con una amina $RR'NH$ en presencia de una base (por ejemplo carbonato potásico), un catalizador (por ejemplo TBAI) a una temperatura entre la ambiente y una temperatura superior a la misma, en un solvente polar (por ejemplo DMSO). La reducción del grupo nitro con metal, sales metálicas o hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo Pd sobre carbono) rinde la aminopiridina 14c, que puede convertirse según el Esquema 7 en el derivado aminotriazol 9c correspondiente.

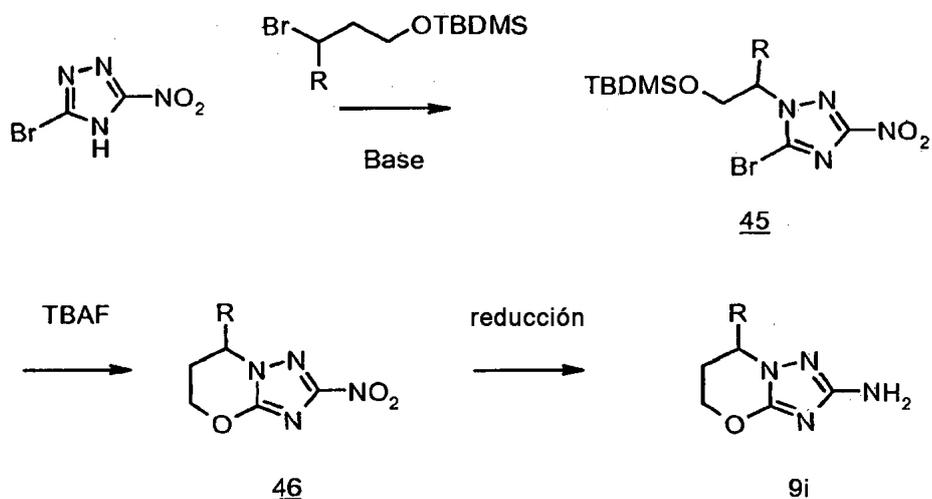
30

Esquema 11

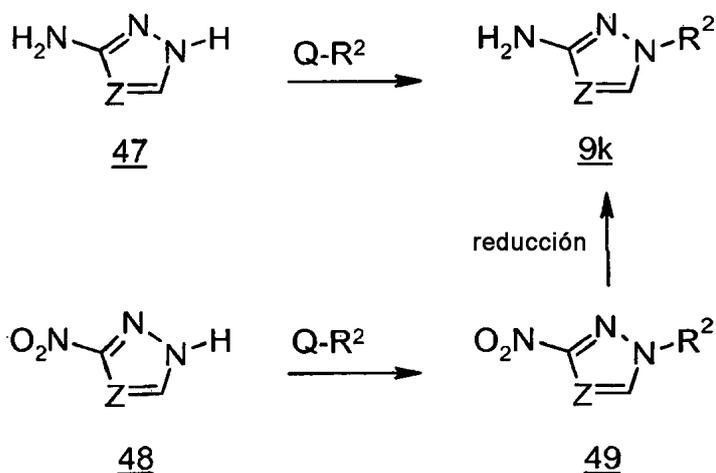


R y R' son alquilo inferior,

- 5 pueden obtenerse triazolopiridinas sustituidas con 8-alquilo ó 8-cicloalquilo mediante ortometalación dirigida de una aminopiridina protegida adecuada (por ejemplo un derivado pivaloilo) mediante doble desprotonación con n-butil-litio (ver el Esquema 11). La reacción del dianión resultante a temperatura baja con un aldehído o con una cetona rinde el derivado 3-carbinol-piridina 30 ó 32. El grupo director pivaloilo puede eliminarse bajo condiciones básicas con, por ejemplo, hidróxido potásico a temperatura elevada. En el caso de que se encuentre disponible un átomo de hidrógeno alfa contiguo al alcohol, puede producirse la eliminación de agua, rindiendo la olefina 34 correspondiente. Las aminopiridinas obtenidas 31, 33 ó 34 pueden convertirse según el Esquema 7 en los derivados aminotriazol 9d, 9e ó 9f correspondientes.
- 10

Esquema 14

5 El 3-bromo-5-nitro-4H-[1,2,4]triazol puede alquilarse con un bromo-alcohol protegido adecuado (por ejemplo con el grupo terc-butildimetilsililo) en presencia de una base (por ejemplo carbonato potásico). La desprotección del alcohol protegido **45** puede conducir a la ciclización espontánea del alcohol liberado en el bromuro, o puede catalizarse con una base, rindiendo el derivado bicíclico **46**. La reducción del grupo nitro con hidrógeno catalizada por un catalizador metal (por ejemplo Pd sobre carbono) o con sales metálicas o metales, proporciona la amina **9i** (ver el Esquema 14).

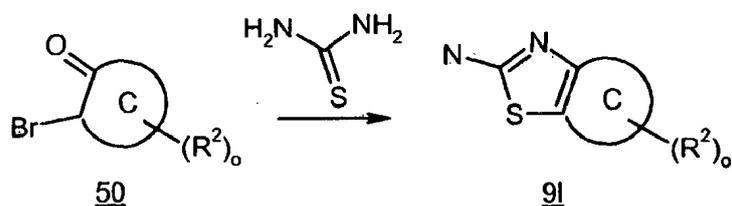
Esquema 15

10

Z representa C o N, Q representa un grupo saliente.

15 Las anilinas **9k** en las que heteroarilo II es un triazol sustituido o un grupo pirazol (ver el Esquema 15) pueden prepararse mediante, por ejemplo, desprotonación de **47** ó **48** con hidruro sódico en DMF y la alquilación posterior con Q-R². Q representa un grupo saliente (por ejemplo Cl, Br, I, tosilato o mesilato). Los compuestos nitro **49** pueden reducirse a aminas **9k** utilizando procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o mediante reducción con un metal, por ejemplo con cloruro estanoso en HCl, o con hidrazina en presencia de paladio sobre carbono.

20 Las materias primas **47**, **48** se encuentran disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Son ejemplos de **47**, aunque sin limitación, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina y 1H-pirazol-3-ilamina. Son ejemplos de **48**, aunque sin limitación, 4-nitro-1H-pirazol.

Esquema 16

C representa un anillo carbocíclico, preferentemente

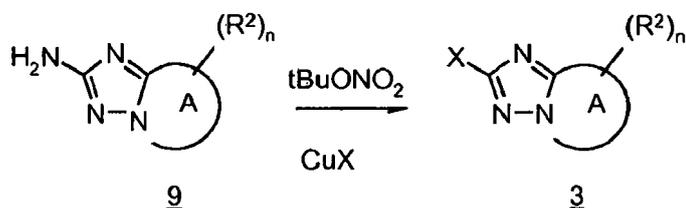


5

Las anilinas 91 en las que el heteroarilo II es un tirazol anillado (ver el Esquema 16) pueden prepararse mediante condensación de α -bromocetonas 50 con tiourea (por ejemplo mediante calentamiento en un solvente apropiado, por ejemplo etanol). Las α -bromocetonas se encuentran disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica, por ejemplo mediante reacción de una cetona apropiada con bromo en cloroformo.

10

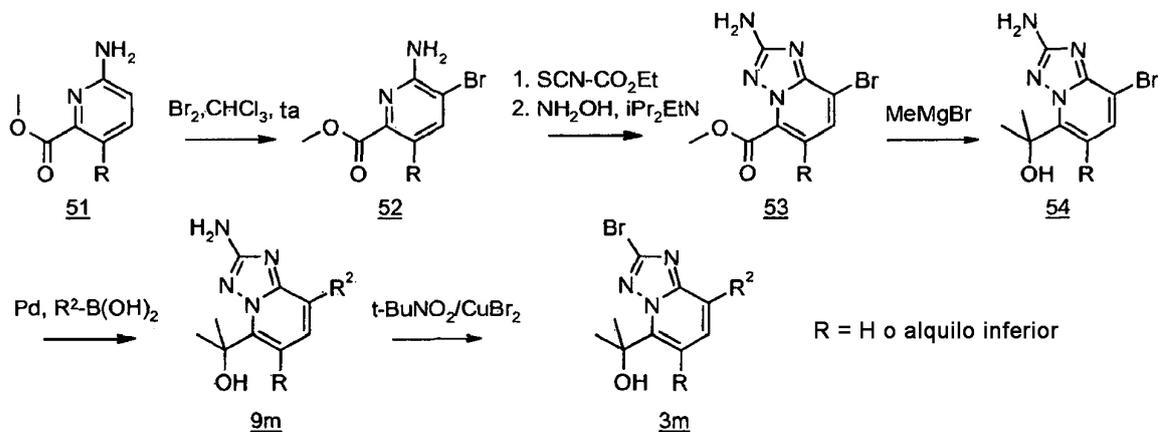
Las haluros de fórmula general 3 que pueden utilizarse como materias primas para la preparación de compuestos de fórmula 1 pueden prepararse tal como se describe en los esquemas siguientes.

Esquema 17

15

El halotriazol 3 puede prepararse a partir de la anilina 9 (ver el Esquema 17) mediante formación de la sal diazonio correspondiente y la descomposición posterior en presencia de una fuente de haluro como haluro de cobre (I) o haluro de hidrógeno (X=cloro o bromo).

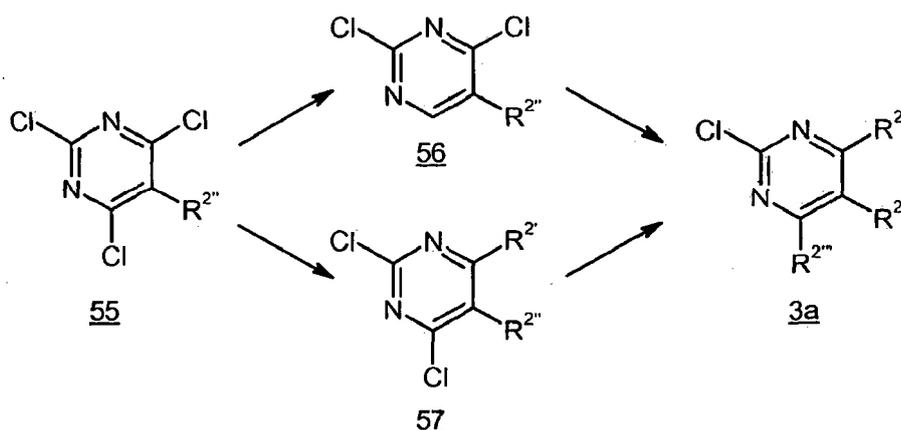
20

Esquema 18

Las anilinas de fórmula general 9m o los bromuros 3m correspondientes con un grupo 2-propán-2-ol en posición 5 de

la triazolopiridina (ver el Esquema 18) pueden prepararse partiendo del éster 51 mediante bromación en cloroformo, seguido de la ciclización tal como se ya se ha descrito en el Esquema 8, proporcionando 2-amino-triazolopiridina 53. A continuación, el éster 53 puede tratarse con bromuro de magnesio, proporcionando el alcohol terciario 54. La conversión del bromuro mediante, por ejemplo, reacción de Suzuki proporciona la anilina 9m o tras reacción de Sandmeyer, bromuro 3m. La materia prima 51 se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo para R=Me, 51 puede prepararse a partir del bromuro correspondiente mediante reacción con trimetil-boroxina en presencia de un catalizador de paladio.

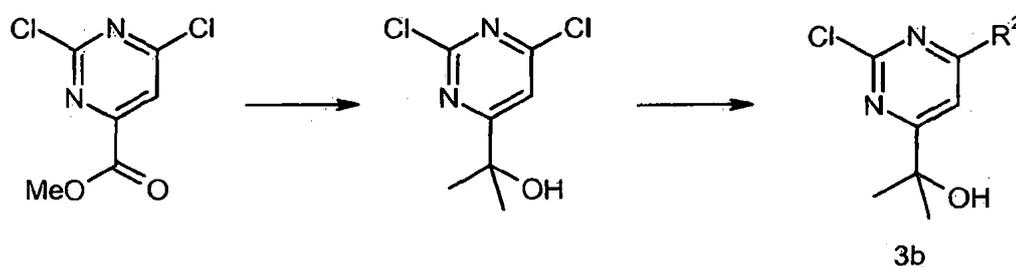
Esquema 19



10 R^{2'}, R^{2''} y R^{2'''} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)_p-fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno.

15 Los haluros 3a en los que el heteroarilo II es una pirimidina (ver el Esquema 19) pueden prepararse tal como se describe en, por ejemplo, K. Baumann et al., documento n° WO2009/103652 mediante reducción de las tricloro-pirimidinas 55 para proporcionar el derivado dicloro 56, por ejemplo mediante tratamiento con cinc en amonio acuoso a 0°C. Posteriormente, el sustituyente 4-cloro de 56 puede sustituirse en una reacción de sustitución nucleofílica (tal como la reacción con un reactivo de Grignard R² MgX, por ejemplo cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano a una temperatura de entre -80°C y +20°C) o, mediante una reacción de desplazamiento asistida por catalizador metal (por ejemplo utilizando acetato de paladio, 2-(diciclohexilfosfina)-bifenilo, tetrahidrofurano, un horno de microondas, 30 minutos, 200°C). Alternativamente, uno de los átomos reactivos de cloro de 55 en primer lugar se sustituye con un grupo R^{2'}, seguido de la sustitución de un segundo sustituyente cloro en el intermedio 57 con un grupo R^{2'''}, proporcionando 3a.

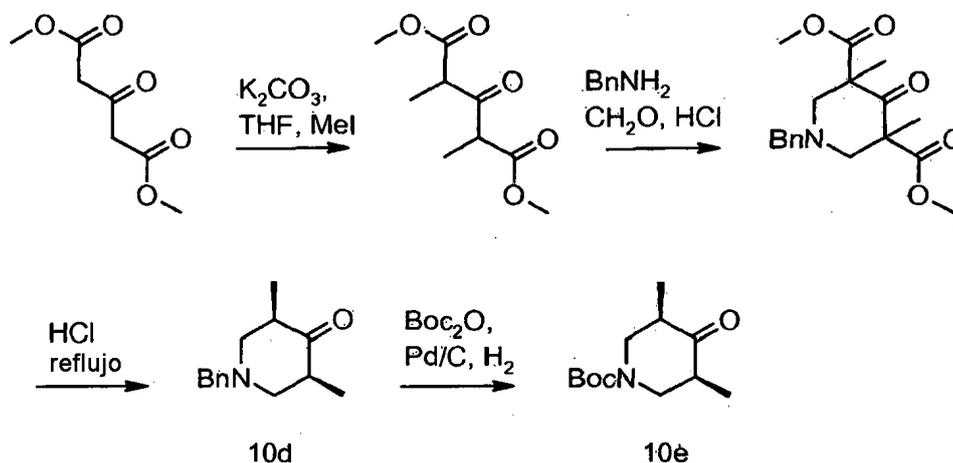
Esquema 20



25 R² es -(CH₂)_p-fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno. Los haluros 3b en los que el heteroarilo II es una pirimidina (ver el Esquema 20) pueden prepararse a partir de metil-éster de ácido 2,6-dicloro-pirimidín-4-carboxílico mediante reacción con, por ejemplo, cloruro de metilmagnesio en THF a una temperatura de entre -78°C y 0°C, proporcionando 2-(2,6-dicloro-pirimidín-4-il)-propán-2-ol. El cloruro en la posición 4 de 2-(2,6-dicloro-pirimidín-4-il)-propán-2-ol puede sustituirse con un sustituyente R², por ejemplo en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un arilo/ácido heteroaril-borónico/éster R²-B(OH/OR')₂ en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo carbonato sódico) en, por ejemplo, dimetoxietano como solvente, proporcionando el cloruro 3b. Alternativamente, el sustituyente 4-cloro puede hacerse reaccionar con un cloruro de organo-cinc, R²ZnCl, por ejemplo cloruro de bencil-cinc, en presencia de un catalizador paladio, proporcionando el

cloruro **3b**. Para llevar a cabo estas modificaciones puede resultar necesaria la protección del grupo alcohol de 2-(2,6-dicloro-pirimidín-4-il)-propán-2-ol antes de la segunda etapa, por ejemplo mediante protección con un grupo trimetilsililo que puede introducirse con, por ejemplo, bis(trimetilsilil)acetamida y que puede cortarse tras las modificaciones con, por ejemplo, p-TsOH en THF/agua.

5

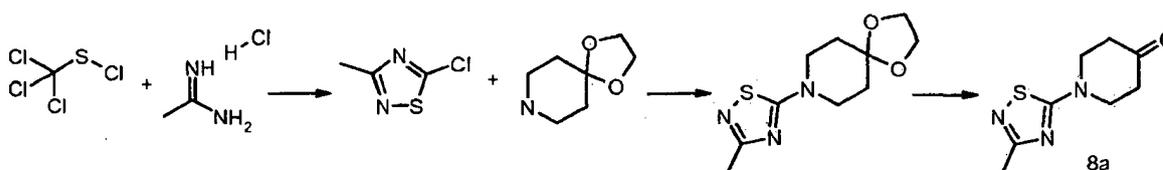
Esquema 21

Las cetonas **10d** pueden prepararse según A.A. Calabrese et al., documento nº US2005/0176772 partiendo de 3-oxopentanodioato de dimetilo mediante dimetilación con yoduro de metilo, seguido de ciclización con bencilamina y formaldehído. La hidrólisis de éster y la descarboxilación tienen lugar en solución acuosa de HCl bajo reflujo, rindiendo la cetona **10d**. Puede llevarse a cabo un intercambio de grupo protector de grupo bencilo a grupo boc mediante hidrogenación en presencia de anhídrido de boc, proporcionando la cetona **10e** (ver el Esquema 21). La cetona **10e** puede someterse a un protocolo de aza-Wittig/reducción con una amina de fórmula general **9** tal como se indica en el Esquema 4.

10

15

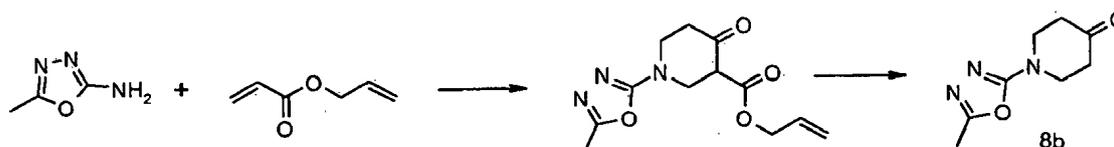
Las cetonas de fórmula general **8** que pueden utilizarse como materias primas para la preparación de compuestos de fórmula **I** pueden prepararse tal como se describe en los esquemas siguientes.

Esquema 22

20

La cetona **8a** en la que el heteroarilo **I** es un 3-metil-[1,2,4]tiadiazol (ver el Esquema 22) puede prepararse partiendo de 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol, que puede obtenerse mediante condensación de acetamida con perclorometil-mercaptán en presencia de hidróxido sódico. El cloruro puede acoplarse con 1,4-dioxo-8-azaspiro(4,5)decano en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo terc-butóxido sódico). El corte catalizado por ácido (por ejemplo HCl) del cetal seguidamente proporciona la cetona **8a**.

25

Esquema 23

La cetona **8b** en la que el heteroarilo **I** es un [1,3,4]oxadiazol (ver el Esquema 23) puede prepararse partiendo de la

5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina mediante una condensación catalizada por una base con un éster acrílico. La descarboxilación de la cetona 8b puede llevarse a cabo en el caso de un éster alílico mediante desalilación catalizada por paladio (0) en presencia de un agente de atrapamiento, por ejemplo ácido fórmico o amina, etc. En el caso de un éster de alcoxi, pueden aplicarse métodos estándares de descarboxilación.

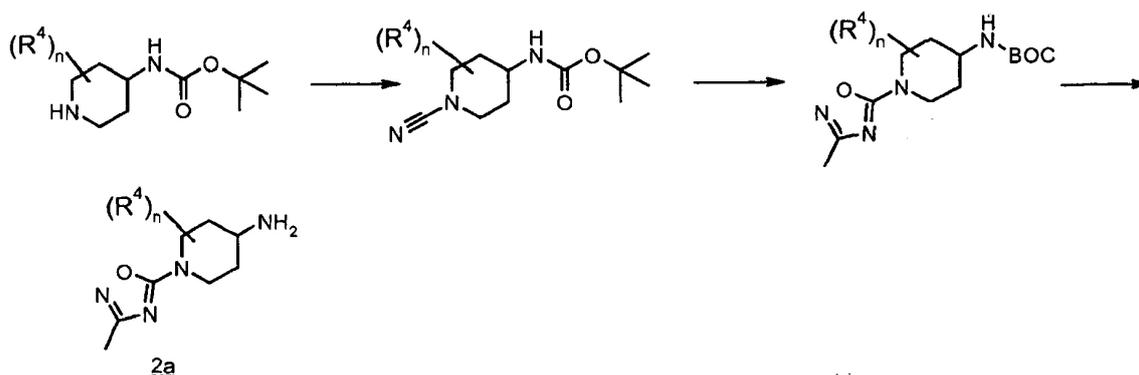
5 La aminas de fórmula general 2 que pueden utilizarse como materias primas para la preparación de compuestos de fórmula I pueden prepararse tal como se describe en los esquemas siguientes.

Esquema 24



10 Las cetonas 8 pueden convertirse fácilmente en las aminas 2 mediante aminación reductiva con amonio o hidroxilamina u otro precursor amina adecuado (ver el Esquema 24).

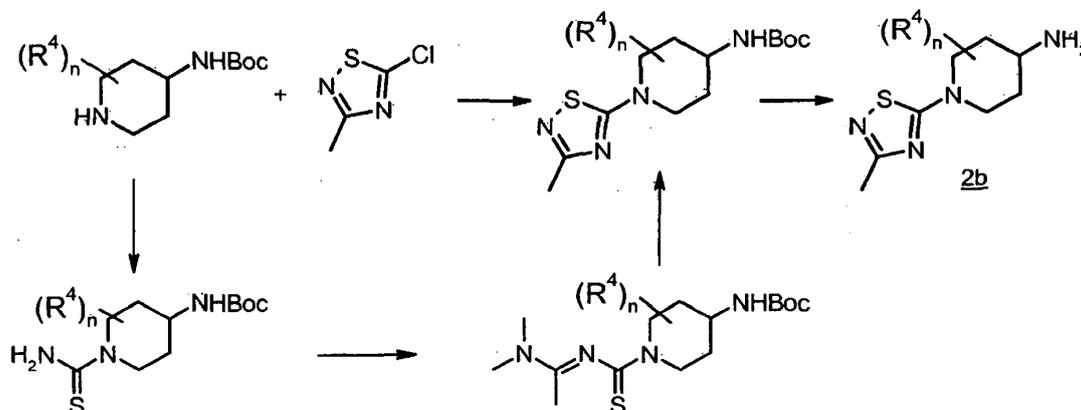
Esquema 25



15 Las aminas 2a en las que el heteroarilo I es un [1,2,4]oxadiazol (ver el Esquema 25) pueden prepararse partiendo de las aminopiperidinas protegidas con N-Boc, mediante reacción con bromocian y la posterior ciclización con acetamidoxima en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc (II), rindiendo, tras la desprotección, las aminas 2a.

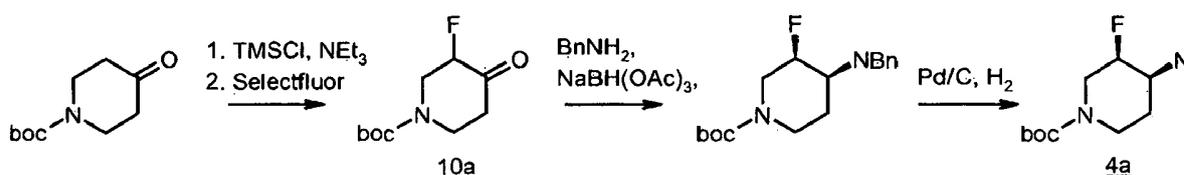
20

Esquema 26



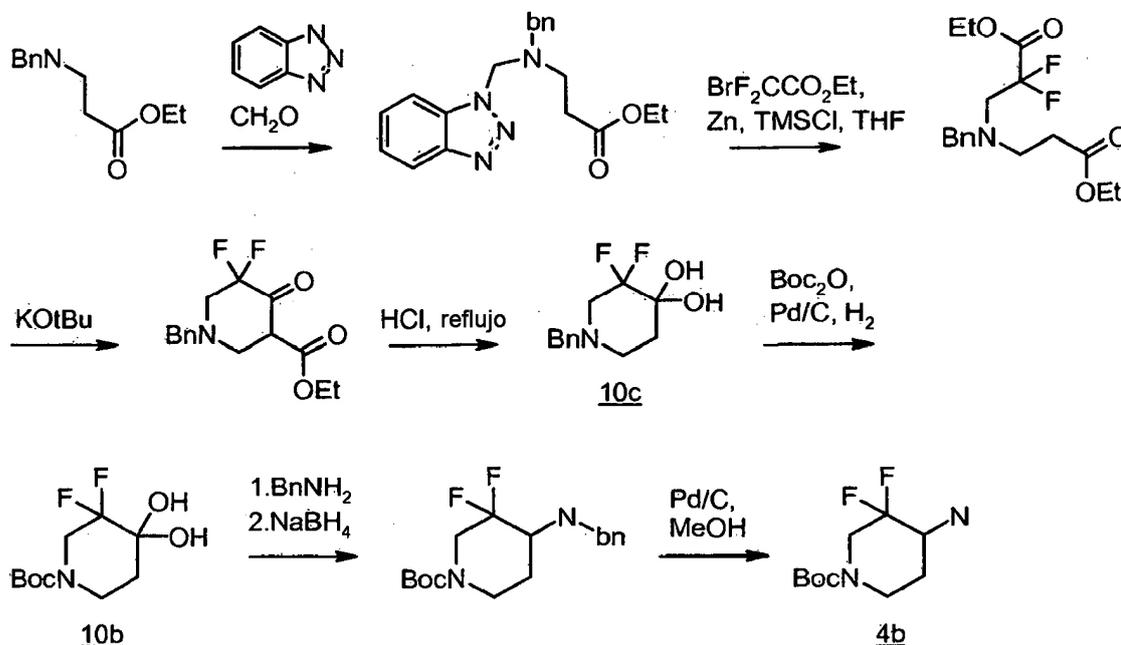
- Las aminas 2b en las que el heteroarilo I es un 3-metil-[1,2,4]tiadiazol (ver el Esquema 26) pueden prepararse mediante, por ejemplo, acoplamiento catalizado por paladio de 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol con terc-butil-ésteres de ácido piperidín-4-il-carbámico y el posterior corte del grupo protector Boc en presencia de un ácido. Alternativamente, pueden prepararse las aminas 2b a partir de las aminopiperidinas protegidas con Boc mediante reacción con una fuente de isotiocianato, tal como isotiocianato de benzoilo, isotiocianato de un metal, tiosfeno o un derivado de tiourea activada, proporcionando los derivados tiourea correspondientes. La condensación con (1,1-dimetoxi-etil)-dimetilamina y la posterior ciclización con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de una base como piridina rinde, tras la desprotección, las aminas 2b.
- 10 Las aminas de fórmulas 4a y 4b y las cetonas de fórmula 10a, 10b, 10c (posiblemente presentes preferentemente en la forma de sus hidratos, dependiendo de la naturaleza de las cetonas), que pueden utilizarse como materias primas para la preparación de compuestos de fórmula I pueden prepararse tal como se describe en los esquemas siguientes.

Esquema 27



- 15 La α-fluoración de 4-piperidínona N-protegida puede llevarse a cabo siguiendo, por ejemplo, los procedimientos de M. van Niel et al., J. Med. Chem. 42:2987-2104, 1999, mediante reacción del silil-enol éter correspondiente con un reactivo de fluoración electrofílico como Selectfluor. La aminación reductora de la cetona 10a con bencilamina y triacetoxiborohidruro sódico proporciona predominantemente el isómero cis de la 4-(3-bencilamino)-3-fluoropiperidina (proporción cis:trans de ~5:1). Los dos isómeros pueden separarse mediante cromatografía en gel de sílice. El corte del grupo bencilo mediante, por ejemplo, hidrogenación rinde la amina 4a (ver el Esquema 27).
- 20

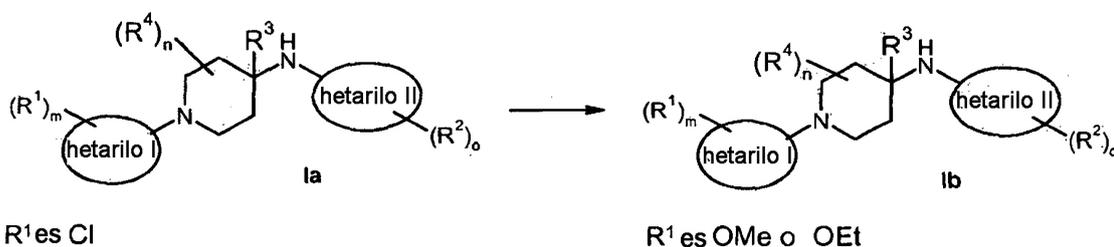
Esquema 28



- 25 Los derivados difluoro 10b, 10c y 4b pueden prepararse partiendo del éster 3-bencilamino-propiónico (ver el Esquema 28). La reacción con formaldehído y benzotriazol seguido de una reacción de tipo Reformatsky proporciona el derivado difluoro acíclico correspondiente (tal como describe O. Bezencon et al., documento nº WO2005/040120). La ciclización Diekmann puede llevarse a cabo, por ejemplo, con terc-butóxido potásico en NMP. La hidrólisis y descarboxilación del éster mediante calentamiento en solución acuosa de HCl proporciona 3,3-difluoropiperidona 10c en forma de su hidrato. Puede conseguirse un intercambio de grupos protectores de grupo bencilo a grupo Boc mediante
- 30

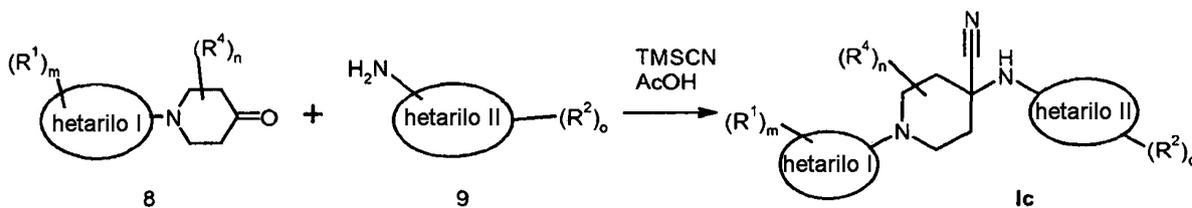
hidrogenación en presencia de un anhídrido de Boc. La amidación reductora con bencilamina y, por ejemplo, borohidruro sódico, seguido del corte del grupo bencilo, proporciona 3,3-difluoro-4-aminopiperidina 4b.

Esquema 29



5 Los compuestos de fórmula general 1a, en la que R¹ es un halógeno, tal como HCl, pueden convertirse en compuestos de fórmula general 1b, en la que R¹ es alcoxi, tal como OMe, OEt, tras el tratamiento con la sal sódica apropiada (NaOMe o NaOEt) en un solvente alcohol adecuado, tal como metanol o etanol, respectivamente (ver el Esquema 29).

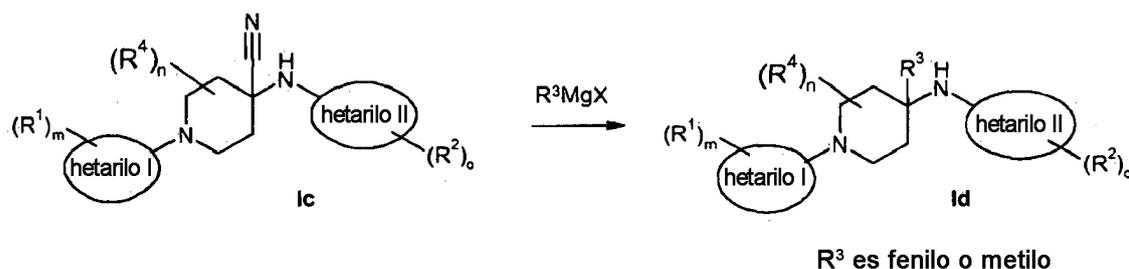
Esquema 30



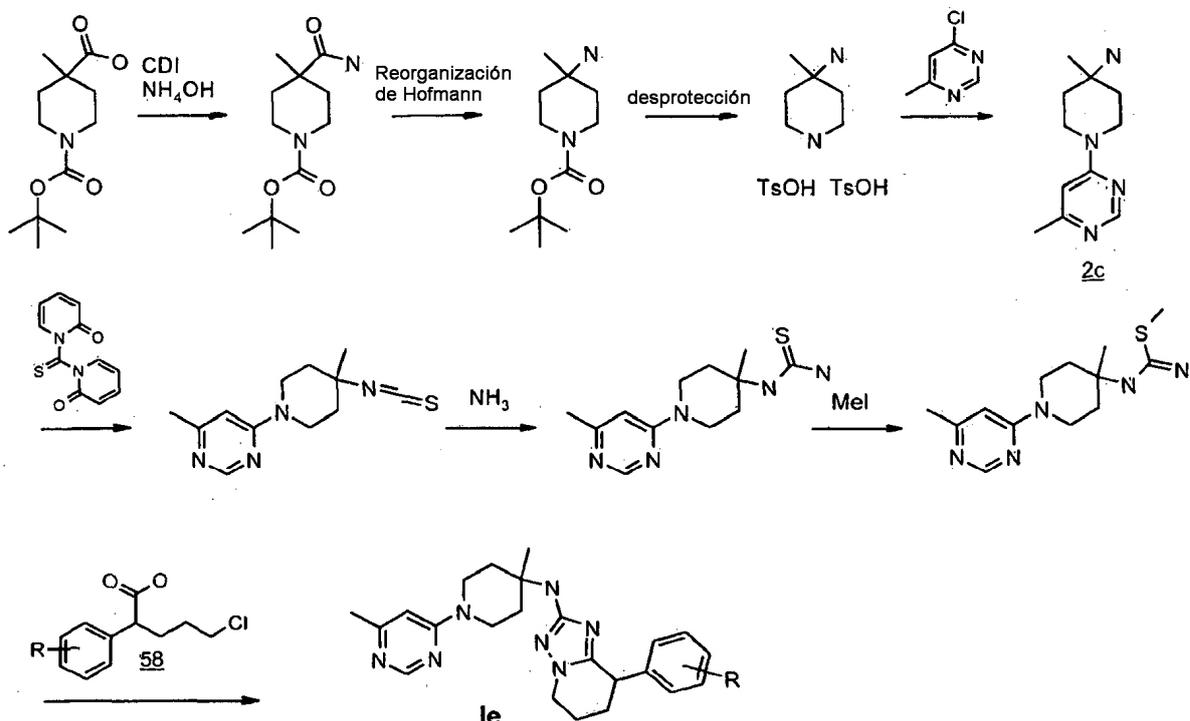
10 Los compuestos de fórmula general 1c con R³=ciano pueden prepararse mediante reacción de los compuestos de fórmula general 8 con compuestos de fórmula general 9 en presencia de un agente cianante, tal como cianuro de trimetilsililo en presencia de ácido acético (ver el Esquema 30).

15

Esquema 31



Los compuestos de fórmula general 1d pueden prepararse mediante reacción de los compuestos de fórmula general 1c con reactivos de Grignard en un solvente adecuado, tal como THF (ver el Esquema 31).

Esquema 32

Los compuestos de fórmula general le pueden prepararse a partir de ácido 4-metil-piperidín-4-carboxílico protegido con N-Boc (ver el Esquema 32), que puede tratarse con un agente activador, tal como CDI, en presencia de hidróxido amónico para formar la amida correspondiente. La amida puede convertirse en la amina tras el tratamiento con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en hidróxido potásico con sulfito sódico. El corte del grupo protector Boc proporciona 4-metil-piperidín-4-ilamina, que a su vez puede convertirse en compuesto **2c** tras la reacción con 4-cloro-6-metil-pirimidina en presencia de fosfato potásico en un solvente adecuado, tal como NMP. El compuesto **2c** puede convertirse en el isotiocianato mediante reacción con 1,1'-tiocarbonildipiridín-2(1H)-ona en un solvente adecuado, tal como DCM. El tratamiento con amonio proporciona la tiourea correspondiente. El tratamiento con yoduro de metilo en un solvente adecuado, tal como etanol, proporciona la metilisotiurea, que experimenta una reacción de ciclización con ácidos (3-cloropropil)-fenil-acético de fórmula **58** en presencia de EDCI, HOBT, DIPEA e hidrazina, rindiendo compuestos de fórmula general le.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Descripción del ensayo de γ -secretasaEnsayo celular de γ -secretasa

Se sembraron células de neuroglioma H4 humano que sobreexpresaban APP humano a razón de 30.000 células/pocillo/200 μ l en placas de 96 pocillos en medio IMDM que contenía FCS al 10%, 0,2 mg/l de higromicina B y se incubaron durante 2 horas a 37°C, 5% de CO₂, antes de la adición de los compuestos de ensayo.

Los compuestos que debían someterse a ensayo se disolvieron en 100% de Me₂SO, rindiendo una solución madre 10 mM. Típicamente, se diluyeron adicionalmente 12 μ l de dichas soluciones en 1.000 μ l de medio IMDM (sin FCS). Las diluciones 1:1 posteriores proporcionaron una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Se añadieron 100 μ l de cada dilución a las células en placas de 96 pocillos. En dicho ensayo se utilizaron controles apropiados utilizando vehículo solo y compuesto de referencia. La concentración final de Me₂SO era de 0,4%.

Tras incubar durante 22 horas a 37°C, 5% de CO₂, se transfirieron 50 μ l de sobrenadante a placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondo para la detección de A β 42. Se añadieron 50 μ l de tampón de ensayo (Tris/Cl 50 mM, pH 7,4, NaCl 60 mM, BSA al 0,5%, TWEEN 20 al 1%) a los pocillos seguido de la adición de 100 μ l de anticuerpo de detección (BAP15 rutenilado 0,0625 μ g/ml en tampón de ensayo). Se preincubaron 50 μ l de una premezcla de anticuerpo de captura (anticuerpo 6E10 biotinilado, 1 μ g/ml) y perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina (DynaM-280, 0,125 mg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición a las placas de ensayo. Las placas

ES 2 594 491 T3

de ensayo se incubaron en un agitador durante 3 horas a temperatura ambiente y finalmente se leyeron en el analizador Bioveris M8 siguiendo las instrucciones del fabricante (Bioveris).

5 Se realizó un seguimiento de la toxicidad de los compuestos mediante un ensayo de viabilidad celular de las células tratadas con compuesto utilizando un ensayo colorimétrico (ensayo CellTiter 96™ AQ, Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, tras extraer 50 µl de sobrenadante de cultivo celular para la detección de Aβ42, se añadieron 20 µl de solución 1x de MTS/PES a las células y se incubaron durante 30 minutos a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, se registró la densidad óptica a 490 nm.

10 Los valores de IC₅₀ para la inhibición de la secreción de Aβ42 se calcularon mediante análisis de ajuste mediante regresión no lineal utilizando el software XLfit 4.0 (IDBS).

Los compuestos preferentes mostraron una IC₅₀ <0,5 (µM). En la lista a continuación se indican los datos para todos los compuestos en la inhibición de la secreción de Aβ42:

Ejemplo nº	EC ₅₀ de Aβ42 (µM)	Ejemplo nº	EC ₅₀ de Aβ42 (µM)
1	0,37	143	1,735
2	0,22	144	0,126
3	0,55	145	0,443
4	0,26	146	0,404
5	0,31	147	0,155
6	0,65	148	0,177
7	1,29	149	0,394
8	0,75	150	0,422
9	1,86	151	0,191
10	0,72	152	0,325
11	0,61	153	0,572
12	1,25	154	1,208
13	0,26	155	0,380
14	1,39	156	0,187
15	0,72	157	0,361
16	0,77	158	0,545
17	0,71	159	0,578
18	0,76	160	1,134
19	1,31	161	0,450
20	1,43	162	0,645
21	0,86	163	0,827
22	2,18	164	0,786
23	0,22	165	0,758
24	1,82	166	0,841
25	0,27	167	1,926
26	1,47	168	1,431
27	4,17	169	0,051
28	0,86	170	0,393
29	0,86	171	0,501
30	0,75	172	0,480
31	0,55	173	0,867
32	1,34	174	0,564
33	6,88	175	0,659
34	1,97	176	0,542
35	1,49	177	0,722
36	0,68	178	1,181
37	0,16	179	1,474
38	0,29	180	0,056
39	0,09	181	0,129
40	0,96	182	0,180
41	1,38	183	0,174
42	0,68	184	0,279
43	1,48	185	0,285
44	3,31	186	0,186
45	1,11	187	0,312
46	0,14	188	0,463

ES 2 594 491 T3

47	0,17	189	0,410
48	1,061	190	0,497
49	0,300	191	0,042
50	0,591	192	0,408
51	0,896	193	0,519
52	0,213	194	1,118
53	0,228	195	0,727
54	0,285	196	0,379
55	0,360	197	0,941
56	0,521	198	0,535
57	2,052	199	0,157
58	0,158	200	0,411
59	0,843	201	0,455
60	0,258	202	0,283
61	0,278	203	0,259
62	0,889	204	0,220
63	0,382	205	0,332
64	0,138	206	0,246
65	0,155	207	0,457
66	0,247	208	0,318
67	0,245	209	0,796
68	0,257	210	0,186
69	0,272	211	0,872
70	0,235	212	0,161
71	0,255	213	0,455
72	0,231	214	0,512
73	0,328	215	0,488
74	0,180	216	0,334
75	1,104	217	0,190
76	0,279	218	0,506
77	0,172	219	0,155
78	0,221	220	0,276
79	0,259	221	0,185
80	0,143	222	0,301
81	0,231	223	0,205
82	0,293	224	0,506
83	1,142	225	0,174
84	0,306	226	0,170
85	0,272	227	1,571
86	0,180	228	0,131
87	0,551	229	0,185
88	0,148	230	0,311
89	0,204	231	0,694
90	0,523	232	0,484
91	0,243	233	1,495
92	0,254	234	1,162
93	0,357	235	1,156
94	0,348	236	1,067
95	0,843	237	0,723
96	0,232	238	0,253
97	0,727	239	0,284
98	0,410	240	0,215
99	0,500	241	0,246
100	0,912	242	0,377
101	0,399	243	0,166
102	0,164	244	0,385
103	0,780	245	0,321
104	0,519	246	0,423
105	0,360	247	0,233
106	0,470	248	0,363

107	0,707	249	0,965
108	2,516	250	0,075
109	0,285	251	0,205
110	0,804	252	0,434
111	0,492	253	0,285
112	0,448	254	0,496
113	0,736	255	0,67
114	0,270	256	0,256
115	0,328	257	0,798
116	0,111	258	0,21
117	0,368	259	0,818
118	0,338	260	1,934
119	0,169	261	1,68
120	0,255	262	0,265
121	0,621	263	0,624
122	0,786	264	0,945
123	0,210	265	2,77
124	0,109	266	1,404
125	0,348	267	0,487
126	0,368	268	1,447
127	0,851	269	0,595
128	0,115	270	1,063
129	0,597	271	1,107
130	0,226	272	1,127
131	0,467	273	1,11
132	0,280	274	1,356
133	0,376	275	0,424
134	0,187	276	0,558
135	0,196	277	0,416
136	0,192	278	1,539
137	0,769	279	-
138	0,097	280	-
139	0,165	281	-
140	0,157	282	-
141	0,160	283	-
142	0,333		

- 5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.
- 10 Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, por ejemplo, a modo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las
- 15 cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.
- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 25 Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, así como un procedimiento para la

producción de los mismos, que comprende reunir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

- 5 Según la invención, los compuestos de fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, resultan útiles en el control o la prevención de enfermedades basándose en la inhibición de la secreción de Aβ42, tal como la enfermedad de Alzheimer.

- 10 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para los adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis individual o en dosis divididas y, además, también puede excederse el límite superior en el caso de que se encuentre que ello está indicado.

Formulación de tableta (granulación húmeda)

Ítem	Ingredientes	mg/tableta			
		5	25	100	500
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

15

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granulado con agua purificada.
 2. Secado de los gránulos a 50°C.
 20 3. Molido de los gránulos en un equipo de molido adecuado.
 4. Adición del ingrediente 5 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Formulación de cápsula

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula			
		5	25	100	500
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

25

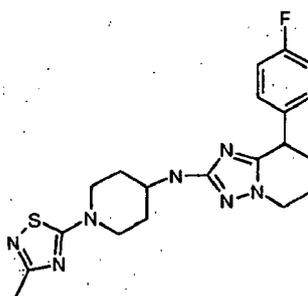
Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
 2. Adición de los ítems 4 y 5 y mezcla durante 3 minutos.
 3. Rellenado de una cápsula adecuada.

30

Ejemplo 1

[8-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-il]-amina

a) 5-Cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol

- 5 A una suspensión de hidrocloruro de acetamidina (7 g, 0,07 moles) en diclorometano (75 ml) se añadió perclorometil-mercaptán (12 g, 0,063 moles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Tras enfriar a -10°C, se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico (14 g, 0,348 moles) en agua (22,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 12 horas. Se añadió agua, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante destilación al vacío de trayecto corto (75°C, 30 mbar), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.
- 10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,64 (s, 3H).

b) 8-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano

- 15 A una solución preagitada (10 minutos a temperatura ambiente) de acetato de paladio (II) (180 mg, 0,001 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (572 mg, 0,002 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió 1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)decano (1,3 ml, 10 mmoles), 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (1,48 g, 11 mmoles) y terc-butolato sódico (1,47 g, 15 mmoles) y se calentó en el microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución salina semisaturada, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,87 g, 77%).
- 20 EM PAI (m/e): 242,4, 23 [(M+H)⁺].
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4,00 (s, 4H), 3,64-3,60 (m, 4H); 2,40 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 4H).

25 c) 1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona

- A una solución de 8-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano (1,75 g, 7 mmoles) en acetona (15 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de HCl (50 ml) y se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ gota a gota hasta pH 7. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y el solvente se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (1,29 g, 90%).
- 30 EM PAI (m/e): 198,3, 100 [(M+H)⁺].
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.88-3.84 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

35 d) 3-(4-Fluoro-fenil)-piridín-2-ilamina

- Una mezcla de 2-amino-3-bromopiridina (2,0 g, 11,2 mmoles), compuesto ácido 4-fluorofenil-borónico (3,23 g, 22,4 mmoles), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocén]paladio (II) diclorometano (73,3 mg, 0,001 mmoles) y se calentó una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 N, 11,2 ml, 22,4 mmoles) en dioxano (30 ml) a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico, las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando n-heptano/éter dietílico como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,95 g, 92%).
- 40 EM PAI (m/e): 189,3, 100 [(M+H)⁺].
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08-8.06 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.57 (bs, 2H).
- 45

e) N-(3-(4-Fluoro-fenil)-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea

- 50 A una solución de 3-(4-fluoro-fenil)-piridín-2-ilamina (200 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (141 μl, 1,17 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se utilizó para la etapa siguiente sin purificación. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (340 mg, 100%).
EM PAI (m/e): 320,1, 100 [(M+H)⁺].

f) 8-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina

5 A una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (370 mg, 5,32 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (543 μ l, 3,19 mmoles) en MeOH (2 ml) y EtOH (2 ml) se añadió una solución de N-(3-(4-fluoro-fenil)-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea (340 mg, 1,06 mmoles) en MeOH (2 ml) y EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 60°C durante 3 horas. Se evaporaron los solventes y se añadió al residuo solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (con amonio al 10%) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (205 mg, 84%).

EM PAI (m/e): 229,2, 100 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,31-8,28 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H).

15

g) 8-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina

20 Se hidrogenó 8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina (232 mg, 1,02 mmoles) en EtOH (10 ml) y solución acuosa de HCl (al 25%, 162 μ l, 1,12 mmoles) en presencia de paladio sobre carbono (al 10%, 232 mg, 0,22 mmoles) a 50 bar y 50°C durante 18 horas. Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó completamente con EtOH y se eliminó el solvente de los filtrados agrupados. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ al residuo. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (con amonio al 10%) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (174 mg, 74%).

25 EM PAI (m/e): 233,1, 100 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,14-7,09 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 5H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 3H).

25

h) 8-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

30

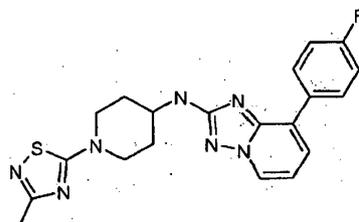
35 A una solución de 8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina (60 mg, 0,258 mmoles) y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (76 mg, 0,387 mmoles) en dicloroetano seco (3 ml) se añadió tetraisopropil-ortotitanato (236 μ l, 0,775 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se calentó a 85°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron borohidruro sódico (20 mg, 0,517 mmoles) y etanol (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó. Se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (2M) al residuo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (con amonio al 10%) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28,8 mg, 27%).

40

EM PAI (m/e): 414,3, 100 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,13-7,09 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,86-3,68 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31-1,91 (m, 6H), 1,64-1,51 (m, 2H).

45

Ejemplo 2[8-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

50

Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina (Ejemplo 1f). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento=28%).

55

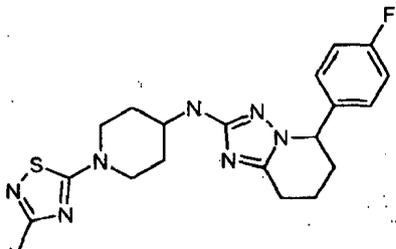
EM PAI (m/e): 410,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,32-8,30 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H),

6,92-6,87 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 3

5 [5-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



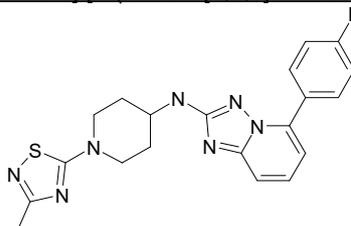
10 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 5-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina. El último compuesto puede prepararse análogamente al Ejemplo 1, etapas d-g), partiendo de 2-amino-6-bromo-piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento=30%).

EM PAI (m/e): 414,4 (100) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,06-6,94 (m, 2H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 4H), 3,87-3,69 (m, 3H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,18-1,83 (m, 5H), 1,53-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 4

20 [5-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



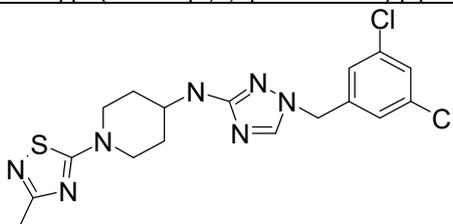
25 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina. El último compuesto puede prepararse análogamente al Ejemplo 1, etapas d-f), partiendo de 2-amino-6-bromo-piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 410,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,95-7,90 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 4H), 6,90-6,87 (m, 3H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 5

30 [1-(3,5-Dicloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



35 a) 1-(3,5-Dicloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina

Se disolvió 3-amino-1,2,4-triazol (420 mg, 5,0 mmoles) en DMF (3 ml) bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (55%, 218 mg, 5,0 mmoles) a temperatura ambiente en partes pequeñas y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de 3,5-diclorobencilo (977 mg, 5,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, los

solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (357 mg, 29%).
EM PAI (m/e): 243,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,75 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 2H), 5,07 (s, 2H).

5

b) [1-(3,5-Dicloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3,5-dicloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazolo-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento=27%).

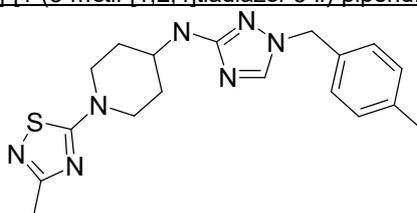
10

EM PAI (m/e): 424,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,75 (s, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,91-3,70 (m, 3H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).

15 Ejemplo 6

[1-(4-Metil-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(4-metil-bencil)-1H-[1,2,4]triazolo-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

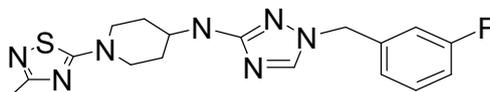
20

EM PAI (m/e): 370,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,61 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).

25 Ejemplo 7

[1-(3,5-Fluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



30

Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-fluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazolo-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

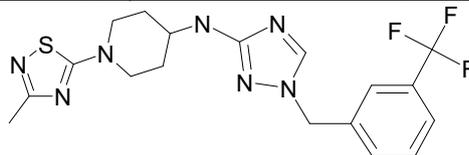
EM PAI (m/e): 374,1 (100) [(M+H)⁺].

35

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 3H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 8

[1-(3-Metil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-[1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-amina

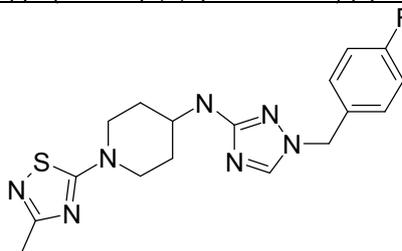


40

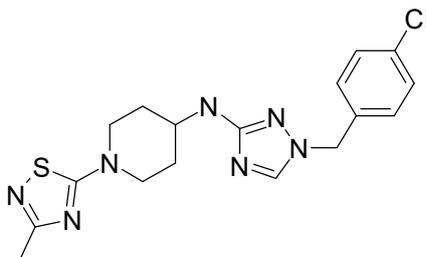
Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,4]triazolo-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

45 EM PAI (m/e): 424,3 (100) [(M+H)⁺].

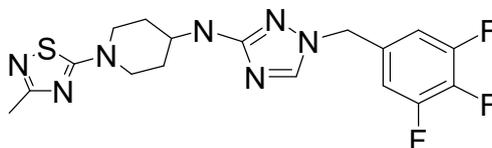
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 9[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

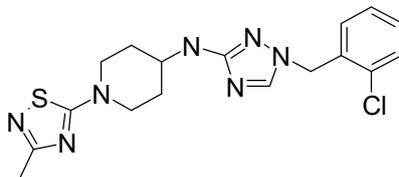
- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(4-fluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 374,2 (100) [(M+H)⁺].
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 3H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 10[1-(4-Cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

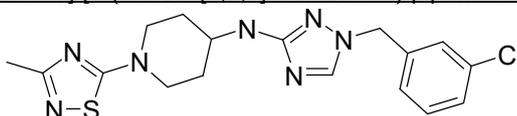
- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(4-cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
20 EM PAI (m/e): 390,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 11[1-(3-Metil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

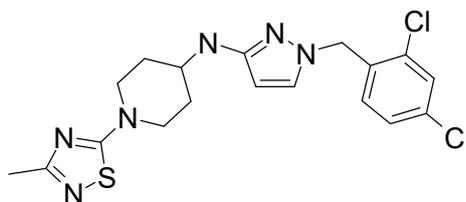
- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo.
30 EM PAI (m/e): 410,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,75 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,90-3,66 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H),
35

Ejemplo 12[1-(2-Cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 390,3 (100) [(M+H)⁺].
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,43-7,15 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H),

Ejemplo 1315 [1-(3,5-Cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro.
20 EM PAI (m/e): 390,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,71 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 1425 [1-(2,4-Dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina30 a) 1-(2,4-Dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina

- Se disolvió 3-aminopirazol (506 mg, 5,8 mmoles) en DMF (2 ml) bajo una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (al 55%, 241 mg, 5,5 mmoles) a temperatura ambiente en partes pequeñas y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de 2,4-diclorobencilo (1.100 mg, 5,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (700 mg, 52%).
35 EM PAI (m/e): 242,2 (100) [(M+H)⁺].
40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,39-7,38 (m, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,65-5,64 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,66 (bs, 2H).

b) [1-(2,4-Dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

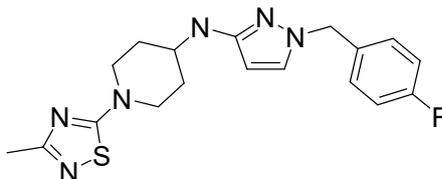
Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (rendimiento=56%).

EM PAI (m/e): 423,1 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40-7,39 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H).

10 Ejemplo 15

[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



15 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

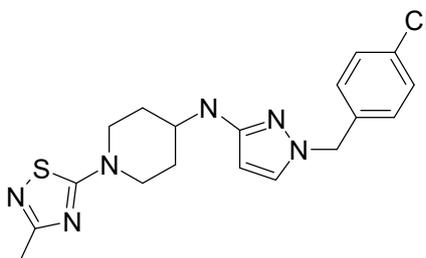
EM PAI (m/e): 373,2 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,18-7,13 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,58-5,57 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

20

Ejemplo 16

[1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



25

Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento=70%).

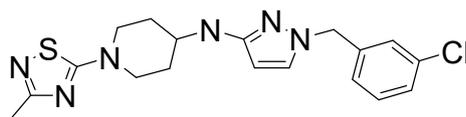
30 EM PAI (m/e): 389,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31-7,28 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 5,59-5,58 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 17

35

[1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



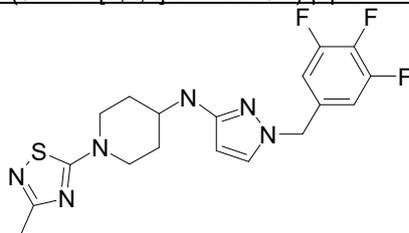
40 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 389,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,27-7,25 (m, 2H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H).

5 Ejemplo 18

[1-(4-Trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



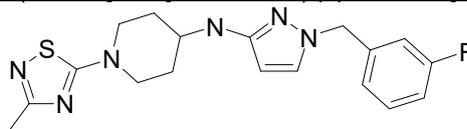
10 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (rendimiento=42%).

EM PAI (m/e): 409,3 (100) [(M+H) $^+$].

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,21-7,20 (m, 3H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H).

Ejemplo 19

[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



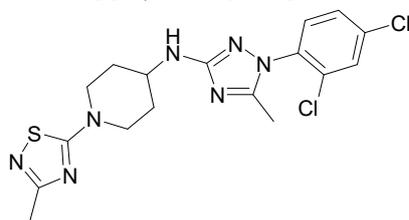
20 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (rendimiento=73%).

25 EM PAI (m/e): 373,2 (100) [(M+H) $^+$].

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H).

30 Ejemplo 20

[1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



35 a) Terc-butil éster de ácido 4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-piperidín-1-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de terc-butil éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico y 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento=34%).

EM PAI (m/e): 426,1 (100) [(M+H) $^+$].

40 RMN ^1H ($\text{DMSO}-D_6$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,91 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (d, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 2H).

b) Hidrocloruro de [1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidín-4-il-amina

Se disolvió terc-butil éster de ácido 4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-piperidín-1-carboxílico (120 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (2 ml) saturado con gas HCl. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido parduzco (57 mg, 56%).

5 EM PAI (m/e): 326,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,22 (s amplio, 1H), 9,00 (s amplio, 1H), 8,82 (s amplio, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 2,94 (qa, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (d, 2H), 1,68 (qa, 2H).

10 c) 1-[1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

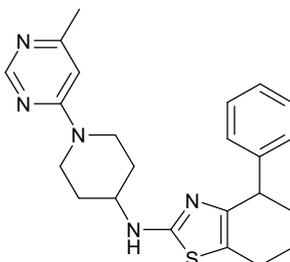
Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa b), partiendo de hidrocloreuro de [1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidín-4-il-amina y 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (Ejemplo 1, etapa a)). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido ligeramente amarillo (rendimiento=10%).

EM PAI (m/e): 424,1/426,0 (100/72) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,91 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 3,76 (s amplio, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,5 (qa, 2H).

Ejemplo 21

20 1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 2-Bromo-6-fenil-ciclohexanona

25 A una solución de 2-fenil-ciclohexanona (10,0 g, 57 mmoles) en CHCl₃ (20 ml) a -10°C se añadió una solución de bromo (9,6 g, 3,1 ml, 60 mmoles) en CHCl₃ (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta 0°C. Tras 2 horas, se evaporó el solvente, se añadió metanol (30 ml) al residuo, se enfrió a 0°C, se agitó durante 30 minutos y se separó mediante filtración el sólido blanco, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,48 g, 38%).

30 EM PAI (m/e): 253,0/ 255,1 (31/32) [(M+H)⁺], 270,1/ 272,1 (100/95) [(M+NH₄)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,37-7,28 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 3H).

b) 4-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina

35 Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una solución de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (4,32 g, 17 mmoles) y tiourea (1,18 g, 16 mmoles) en EtOH (150 ml). Se evaporó el solvente, se añadió éter dietílico al residuo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se separó mediante filtración el sólido y se lavó con éter dietílico. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó la fase orgánica tres veces con solución de carbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,46 g, 88%).

EM PAI (m/e): 231,1 [(M+H)⁺].

40 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm, sal de HBr) = 8,91 (bs, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 3H).

45 c) Terc-butil éster de ácido 4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidín-1-carboxílico

50 A una solución de 4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina (1,15 mg, 5 mmoles) en dicloroetano (15 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación 1-Boc-4-piperidona (1,57 g, 7,5 mmoles) y ortotitanato de tetraisopropilo (4,44 ml, 15 mmoles). Se agitó la reacción durante la noche a 85°C en un tubo sellado. A temperatura ambiente se añadieron etanol (15 ml) y borohidruro sódico (378 mg, 10 mmoles) y la reacción se agitó a 85°C durante 4,5 horas. Se añadió agua, se agitó la reacción durante 30 minutos y se separó mediante filtración el precipitado y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa concentrada de cloruro sódico, se secaron sobre

sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de n-heptano/EtOAc 9:1 a 1:1 (v/v) como eluyente, rindiendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (1,58 g, 76%).

EM PAI (m/e): 414,4 (100) [(M+H)⁺], 358,3 (34) [(M-isobuteno+H)⁺].

5 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (m, 3H).

d) Dihidrocloruro de (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-piperidín-4-il-amina

10 A una solución de terc-butil éster de ácido 4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-piperidín-1-carboxílico (1,575 g, 3,8 mmoles) en cloruro de metileno (13,8 ml) se añadió solución 2 M de HCl en éter dietílico (6,9 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se trató el residuo con éter dietílico y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (1,32 g, 90%).

15 EM PAI (m/e): 314,2 (100) [(M+H)⁺], 231,2 (34) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,08 (br m, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

e) [1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

20 Se suspendió dihidrocloruro de (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-piperidín-4-il-amina (77,3 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). A 0°C, se añadió N,N-diisopropiletilamina (110 μl, 0,64 mmoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y agitación. A la solución amarilla se añadió 4-cloro-6-metilpirimidina (28,9 mg, 0,22 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó bajo reflujo durante la noche y después se calentó con N-metilpirrolidona en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc a EtOAc/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (55 mg, 68%).

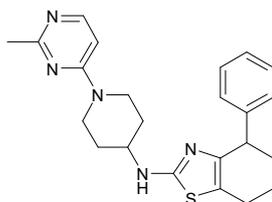
30 EM PAI (m/e): 406,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 22

35

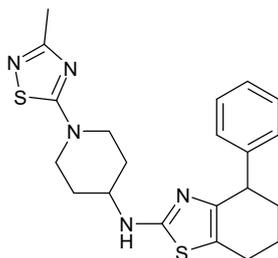
[1-(2-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



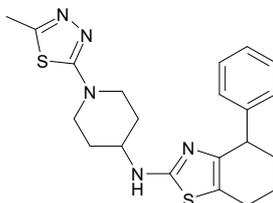
40 Se suspendió dihidrocloruro de (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-piperidín-4-il-amina (115,9 mg, 0,3 mmoles) en N-metilpirrolidona (3 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (165 μl, 0,96 mmoles) y 4-cloro-2-metilpirimidina (44,7 mg, 0,33 mmoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y agitación. Se calentó la reacción en un horno de microondas a 200°C durante 30 minutos. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc a EtOAc/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (34 mg, 28%).

45 EM PAI (m/e): 406,4 (100) [(M+H)⁺].

50 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,03 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,30 (m, 3H).

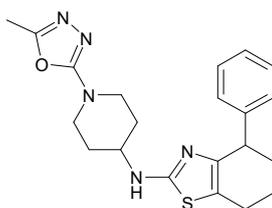
Ejemplo 23[1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

- 5 Se agitaron acetato de paladio (II) (3,6 mg, 0,016 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11,6 mg, 0,032 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente en dioxano (1,8 ml) durante 10 minutos. Se añadieron terc-butolato sódico (29 mg, 0,3 mmoles), dihidrocloruro de (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-piperidín-4-il-amina (77,3 mg, 0,2 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (69 mg, 0,4 mmoles) y 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (29,6 mg, 0,22 mmoles) y la
- 10 reacción se calentó a 200°C durante 30 minutos en un horno de microondas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando heptano/EtOAc 4:1 a 1:4 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (55 mg, 67%).
- 15 EM PAI (m/e): 412,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,29 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,85 (m, 3H).

Ejemplo 24[1-(5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-piperidín-4-il)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

- 25 Se agitaron acetato de paladio (II) (3,6 mg, 0,016 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11,6 mg, 0,032 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente en dioxano (1,8 ml) durante 10 minutos. Se añadieron terc-butolato sódico (29 mg, 0,3 mmoles), dihidrocloruro de (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-piperidín-4-il-amina (77,3 mg, 0,2 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (69 mg, 0,4 mmoles) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (40,2 mg, 0,22 mmoles) y la
- 30 reacción se calentó a 200°C durante 30 minutos en un horno de microondas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (23 mg, 28%).
- 35 EM PAI (m/e): 412,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,33 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 25[1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) Sal potásica de alil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-carboxílico

5 A una solución de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamina (198,2 mg, 2 mmoles) y acrilato de alilo (851 μ L, 6 mmoles) en N-metilpiperidona (4 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación y terc-butilato de nitrógeno-potasio (359,1 mg, 3,2 mmoles). Se agitó la reacción durante la noche. A la suspensión formada se añadió tetrahidrofurano y se separó mediante filtración el compuesto del título, se lavó con tetrahidrofurano, se secó y se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de un sólido blanco (255 mg, 42%).

EM PAI (m/e): 266,1 (84) [(M-K+H)⁺], 208,2 (100).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 5,90 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,37(d, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (t, 2H).

b) 1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona

15 Se disolvió sal potásica de alil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-carboxílico (163 mg, 0,54 mmoles) en una cantidad reducida de solución acuosa al 25% de HCl y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se evaporó dos veces el residuo con tolueno/tetrahidrofurano. Se suspendió el residuo en tetrahidrofurano (0,26 ml). A una solución de trietilamina (263 μ l, 1,88 mmoles) y ácido fórmico (42 μ L, 1,08 mmoles) en tetrahidrofurano (0,51 ml) se añadió bajo nitrógeno y agitación una solución de acetato de paladio (II) (3,0 mg, 0,013 moles) y trifenilfosfina (7,3 mg, 0,027 mmoles) en tetrahidrofurano (0,77 ml). Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, la solución de catalizador preparada se añadió a la suspensión. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso amarillo (54 mg, 55%).

EM PAI (m/e): 279,1 (100) [(M+H)⁺], 182,1 (36), 222,1 (21).

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 3,72 (t, 4H), 2,47 (t, 4H), 2,35 (s, 3H).

c) [1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

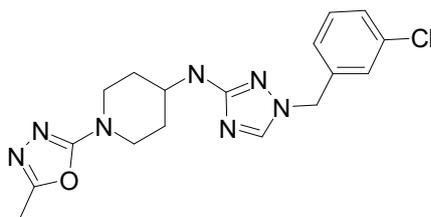
30 A una solución de 4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina (46 mg, 0,2 mmoles) en dicloroetano (0,6 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona (50 mg, 0,28 mmoles) y ortotitanato de tetraisopropilo (178 μ l, 0,6 mmoles). Se agitó la reacción durante la noche a 90°C en un tubo sellado bajo nitrógeno. A temperatura ambiente se añadieron etanol (0,6 ml) y borohidruro sódico (15 mg, 0,4 mmoles) y la reacción se agitó a 85°C durante 4,5 horas. Se añadió agua, se agitó la reacción durante 30 minutos y se separó mediante filtración el precipitado y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa concentrada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo dos veces mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) y después un gradiente de AcOEt a AcOEt/EtOH 1:9 (v/v) como eluyentes, rindiendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (28 mg, 35%).

EM PAI (m/e): 396,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,32 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,38 (m, 2H).

45 Ejemplo 26

[1-(3,5-Cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



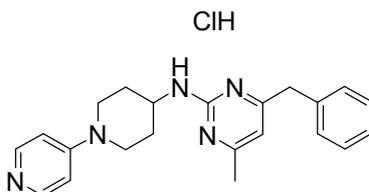
Una solución de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona (91 mg, 0,5 mmoles) y 1-(3-cloro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (104 mg, 0,5 mmoles) en tolueno seco (8 ml) y ácido acético (0,4 ml) se calentó bajo reflujo en una trampa de Dean-Stark durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió etanol (5 ml), seguido de borohidruro sódico (19 mg, 0,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo, las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (91 mg, 49%).

EM PAI (m/e): 374,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 27

Dihidrocloreuro de (4-bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amina



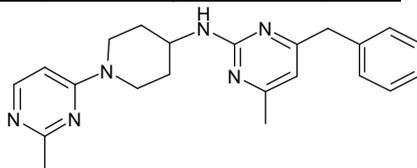
A una suspensión de 4-bencil-2-cloro-6-metil-pirimidina (patente WO n° 2009/103652, 70 mg, 0,32 mmoles) y dihidrocloreuro de 4-(4-aminopiperidín)piridina (ABCR, 80 mg, 0,32 mmoles) en dioxano (2 ml) se añadió carbonato potásico (885 mg, 6,4 mmoles), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,013 mmoles) y 2-(dicrohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,031 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se concentró, se hidrolizó y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía en Si-amina (Silicycle, 10 g) utilizando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente proporcionó un sólido gomoso que se disolvió en dioxano y se trató con unas cuantas gotas de dioxano saturado con gas HCl, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (70 mg, 51%).

EM PAI (m/e): 360,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,25 (t, 2H), 7,40-7,20 (m, 7H), 6,62 (s, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (d, 2H), 1,55 (q, 2H).

Ejemplo 28

(4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



a) Terc-butil éster de ácido [1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-carbámico

Una suspensión de Boc-4-aminopiperidína (715,3 mg, 3,5 mmoles), 4-cloro-2-metilpirimidina (521 mg, 3,85 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (899 mg, 5,25 mmoles) en dioxano (14 ml) se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Se obtuvo el compuesto del título tras agitar el producto crudo con éter dietílico y secar, en forma de cristales blancos (649,5 mg, 64%).

EM PAI (m/e): 293,2 (100) [(M+H)⁺], 237,1 (37) [(M-isobuteno+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,11 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,32(m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (m, 2H).

b) Dihidrocloruro de 1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina

10 A una solución de terc-butil éster de ácido [1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-carbámico (818,7 mg, 2,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (14 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación una solución 2 M de HCl en éter dietílico (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se trató el residuo dos veces con éter dietílico. Se obtuvo el compuesto del título tras eliminar el solvente bajo presión reducida, en forma de un sólido marrón pálido (869 mg, 100%).

EM PAI (m/e): 193,2 (100) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,44 (br s, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

c) (4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

20 Una solución de dihidrocloruro de 1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (53 mg, 0,2 mmoles), 4-bencil-2-cloro-6-metilpirimidina (48,1 mg, 0,22 mmoles) N,N-diisopropiletilamina (120 μl, 0,7 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (1 ml) se calentó a 200°C en un horno de microondas durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con AcOEt/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (16 mg, 21%).

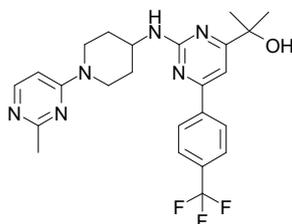
EM PAI (m/e): 375,4 (100) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,11 (d, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,34 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

30

Ejemplo 29

[2-[1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



35

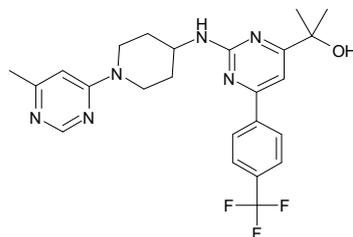
Una mezcla de acetato de paladio (II) (2,7 mg, 0,012 mmoles) y 2-(díciclohexilfosfino)-bifenilo (8,4 mg, 0,024 mmoles) en dioxano (1 ml) se agitó bajo argón a 20°C durante 10 minutos. La solución de catalizador resultante se añadió a una suspensión de carbonato potásico (692 mg, 5,0 mmoles), dihidrocloruro de 1-(2-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (80 mg, 0,3 mmoles) y 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (95 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (1,7 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 170°C en un horno de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH al 0-10% como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (9 mg, 6%).

EM PAI (m/e): 473,2 (100) [(M+H)⁺].

40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,14 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,35-4,50 (m, 3H), 4,25 (br s, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

45

Ejemplo 30

2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

5

a) Terc-butil éster de ácido [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-carbámico

10

Una suspensión de Boc-4-aminopiperidina (613 mg, 3 mmoles), 4-cloro-6-metilpirimidina (433 mg, 3,3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (771 μ l, 4,5 mmoles) en dioxano (12 ml) se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt a AcOEt/EtOH 9:1 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (693 mg, 79%).

15

EM PAI (m/e): 293,2 (100) [(M+H)⁺], 237,1 (58) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

20

b) Dihidrocloruro de 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina

A una solución de terc-butil éster de ácido [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-carbámico (686 mg, 2,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación una solución 2 M de HCl en éter dietílico (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y éter dietílico, y se secó, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (610 mg, 98%).

25

EM PAI (m/e): 193,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,77 (s, 1H), 8,42 (br s, 2H), 7,20 (s, 1H), 3,45 (m pico bajo agua, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

30

c) 2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

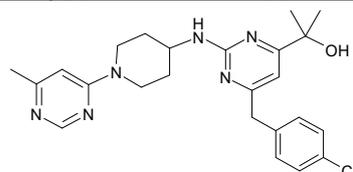
35

Una solución de dihidrocloruro de 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (53 mg, 0,2 mmoles), 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (69,7 mg, 0,22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,7 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (1 ml) se calentó a 160°C en un horno de microondas durante 5 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt a AcOEt/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (36 mg, 38%).

40

EM PAI (m/e): 473,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 31

2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

45

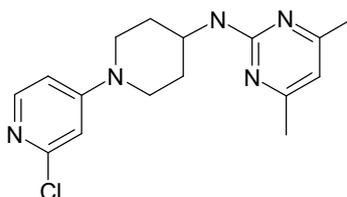
A una solución de dihidrocloruro de 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (53 mg, 0,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,7 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (0,5 ml) se calentó una solución de 2-[2-cloro-6-(4-cloro-bencil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (65,4 mg, 0,22 mmoles) en dioxano (1,5 ml). La reacción se

calentó a 160°C en un horno de microondas durante 5 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt a AcOEt/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de

5 un sólido blanco (27 mg, 30%).
EM PAI (m/e): 453,3/455,2 (100/39) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,87 (m, "H), 3,14 (s, "H), 2,37 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).

10 Ejemplo 32

(2'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-(4,6-dimetil-pirimidín-2-il)-amina



15 a) Terc-butil éster de ácido 4-(4,6-dimetil-pirimidín-2-ilamino)-piperidín-1-carboxílico
A una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (5,00 g, 0,035 moles), 4-amino-1-Boc-piperidina (7,023 g, 0,035 moles),
20 terc-butóxido sódico (5,055 g, 0,53 moles) en dioxano (120 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón, acetato de
paladio (II) (0,630 g, 0,003 moles) y 2-(diclohexilfosfina)bifenilo (1,966 g, 0,006 mmoles). La mezcla de reacción se
agitó durante 5 horas a 130°C. Se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso (1 M, 200
ml), agua (200 ml) y solución hipersalina (150 ml). Las capas acuosas agrupadas se extrajeron con acetato de etilo
25 (400 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y purificación mediante
cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo=2:1 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (5,44 g, al 51%) en
forma de un aceite naranja.

EM PAI (m/e): 307,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,30-1,45 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,90-3,05 (m,
2H), 3,95-4,10 (m, 3H), 4,75 (d br, 1H), 6,31 (s, 1H).

30 b) (4,6-Dimetil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina

A una solución de terc-butil éster de ácido 4-(4,6-dimetil-pirimidín-2-ilamino)-piperidín-1-carboxílico en THF (50 ml) se
añadió gota a gota a 0°C ácido hidrocórico (4 M en dioxano, 44,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas
a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se secó. El residuo se diluyó con agua (160 ml) y se lavó
35 con acetato de etilo (130 ml). A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (160 ml) y carbonato sódico (28,5 g) y se
extrajo con acetato de etilo (160 ml). El secado de las capas orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico proporcionó el
compuesto del título (2,15 g, al 59%) en forma de un sólido amarillo pálido.

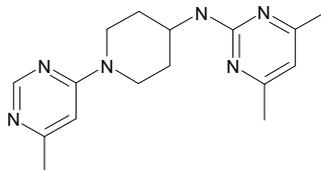
EM PAI (m/e): 207,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,30-1,45 (m, 2H), 1,60 (s br, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,75 ("td", 2H),
40 3,10 ("dt", 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,85 (d br, 1H), 6,29 (s, 1H).

c) (2'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-(4,6-dimetil-pirimidín-2-il)-amina

A una solución de 4,6-dimetil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina (100 mg, 0,49 mmoles) en DMF (1,0 ml) se añadió
45 2-cloro-4-fluoropiridina (57 µl, 0,63 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (117 µl, 0,68 mmoles). Bajo una atmósfera de
argón se calentó la mezcla de reacción a 150°C durante 30 minutos en un horno de microondas. Se diluyó con acetato
de etilo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y solución hipersalina (10 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato
de etilo (15 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La purificación mediante
50 cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo/metanol=100:0:0 a 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (121 mg,
79%) en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 318,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,40-1,60 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 3,10("td", 2H), 3,80 ("dt", 2H),
4,05-4,20 (m, 2H), 4,75 (d br, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

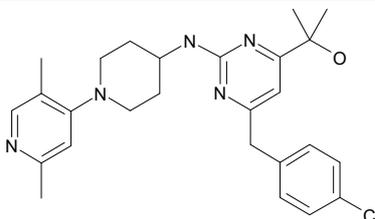
55 Ejemplo 33

(4,6-Dimetil-pirimidín-2-il)-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 32 (etapa c), se preparó el compuesto del título, (4,6-dimetil-pirimidín-2-il)-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina a partir de 4,6-dimetil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina utilizando 4-cloro-6-metilpirimidina en lugar de 2-cloro-4-fluoropiridina y se obtuvo en forma de un aceite incoloro.
EM PAI (m/e): 299,4 (100) [(M+H)⁺].
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,40-1,52 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,95 (d br, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplo 34

- 15 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-(2',5'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

a) 1-Óxido de 4-cloro-2,5-dimetil-piridina

- 20 Una mezcla de bromuro de 2,5-dimetil-1-oxi-piridín-4-ol (5,00 g, 22,7 mmoles) en oxiclورو de fósforo (4,15 ml, 45,5 mmoles) se agitó durante 3 horas a 130°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió cuidadosamente sobre carbonato sódico acuoso (1 M, 100 ml). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió éter terc-butilmetílico (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter terc-butilmetílico (50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite marrón. La extracción extensiva adicional de la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml) y el secado sobre sulfato sódico proporcionaron el compuesto del título (1,32 g, al 41%) en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 157,0 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 2,26 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

- 30 b) 2',5'-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamina

- 35 Una mezcla de 1-óxido de 4-cloro-2,5-dimetil-piridina (200 mg, 1,41 mmoles), Boc-4-aminopiperidina (311 mg, 1,55 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (484 µl, 2,82 mmoles) en sulfolano (1 ml) se calentó a 160°C durante 30 minutos en un horno de microondas seguido del calentamiento a 220°C durante 30 minutos. Tras la adición de ácido hidroclicórico acuoso (al 25% en agua, 0,5 ml), la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se trató con amonio en metanol y se concentró. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, diclorometano/metanol/amonio=95:4,5:0,5 a 90:9:1) proporcionó el compuesto del título (99 mg, al 40%) en forma de un aceite marrón pálido.
EM PAI (m/e): 206,3 (100) [(M+H)⁺].
40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,45-1,60 (m, 2H), 1,63 (s br, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,20-3,35 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

c) 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-(2',5'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

- 45 A una mezcla de 2',5'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamina (143 mg, 0,48 mmoles), 2-[2-cloro-6-(4-cloro-bencil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (99 mg, 0,48 mmoles), carbonato potásico finamente molido (100 mg, 0,72 mmoles) en dioxano (2 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón, acetato de paladio (II) (5 mg, 0,02 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (17 mg, 0,05 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos. La concentración y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo/(acetato de

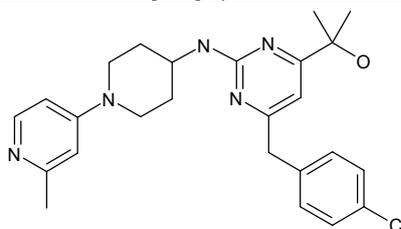
etilo/trietilamina)=95:5)=50:50:0 a 0:80:20) proporcionó el compuesto del título (67 mg, 30%) en forma de una espuma marrón pálido.

EM PAI (m/e): 466,3 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,43 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60-1,71 (m, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,22-3,35 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,90-4,15 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 5,30 (s br, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,18-7,35 (m, 4H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo 35

10 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-(2'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



15 a) Terc-butil éster de ácido 4-[4-(4-cloro-bencil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidín-2-ilamino]-piperidín-1-carboxílico
una mezcla de 2-[2-cloro-6-(4-cloro-bencil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (500 mg, 1,68 mmoles),
4-amino-1-Boc-piperidina (404 mg, 2,02 mmoles), terc-butóxido sódico (243 mg, 2,52 mmoles) en dioxano (2,5 ml), se
añadió bajo una atmósfera de argón, acetato de paladio (II) (30 mg, 0,14 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (94
mg, 0,27 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos en un horno de microondas. Se
diluuyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y solución hipersalina (15 ml). Las capas acuosas se
20 extrajeron con acetato de etilo (15 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La purificación mediante cromatografía (SiO₂,
heptano: acetato de etilo=80:20 a 60:40) proporcionó el compuesto del título (230 mg, 30%) en forma de un aceite
marrón pálido.

EM PAI (m/e): 461,3 (100) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H),
2,80-3,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,90-4,10 (m, 3H), 4,50-4,55 (s, 1H), 4,95-5,05 (s br, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,17-7,29 (m,
4H).

b) 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-(piperidín-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-olA una solución de terc-butil éster de ácido

30 4-[4-(4-cloro-bencil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidín-2-ilamino]-piperidín-1-carboxílico (220 mg, 0,447 mmoles) en
diclorometano (5 ml) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (365 µl, 4,77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas
dejando que se calentase hasta la temperatura ambiente. Se basificó mediante la adición de solución acuosa 1 M de
carbonato sódico (5 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa 1
M de carbonato sódico (15 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración proporcionó el compuesto del título
(192 mg, al 99%) en forma de un semisólido marrón.

35 EM PAI (m/e): 361,2 (100) [(M+H)⁺].

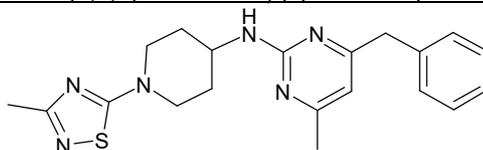
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,30-1,40 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,65-2,80 (m,
2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,80-4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 5,03 (s br, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,18-7,29
(m, 4H).

40 c) 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-(2'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

Una solución de 2-[6-(4-cloro-bencil)-2-(piperidín-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (76 mg, 0,19 mmoles),
4-cloro-2-picolina (24 mg, 0,19 mmoles) y trietilamina (53 µl, 0,38 mmoles) en sulfolano (0,76 ml) se agitó en un baño
de aceite precalentado a 150°C durante 30 minutos. Tras añadir adicionalmente 4-cloro-2-picolina (24 mg, 0,19
45 mmoles) y trietilamina (53 µl, 0,38 mmoles), la solución se agitó durante 60 minutos adicionales a 150°C. Se diluyó con
acetato de etilo (15 ml) y se lavó con solución acuosa 1 M de carbonato sódico (20 ml), agua (15 ml) y solución
hipersalina (15 ml). Las capas acuosas agrupadas se extrajeron con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó
sobre sulfato sódico. La concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂,
diclorometano/metanol/trietilamina=95:4,5:0,5) proporcionaron el compuesto del título (34 mg, al 40%) en forma de
50 una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 452,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,45-1,60 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H),
2,95-3,10 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,50 (s br, 1H), 5,02 (s br, 1H), 6,41 (s, 1H),
6,50-6,55 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 7,18-7,35 (m, 4H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 36(4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

5

a) Terc-butil éster de ácido [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-carbámico

Se agitaron acetato de paladio (II) (5,4 mg, 0,024 mmoles) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (17,4 mg, 0,048 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente en dioxano (1,7 ml) durante 10 minutos. Se añadieron terc-butilato sódico (44 mg, 0,33 mmoles), Boc-4-aminopiperidina (61,3 mg, 0,3 mmoles) y 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (44,4 mg, 0,33 mmoles) y la reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos en un horno de microondas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de n-heptano/EtOAc 9:1 a 1:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (39 mg, 44%).

EM PAI (m/e): 299,2 (100) [(M+H)⁺], 243,2 (100) [(M-isobuteno+H)⁺].
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6,92 (br d, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

20

b) Dihidrocloruro de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamina

A una solución de terc-butil éster de ácido [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-carbámico (256 mg, 0,86 mmoles) en CH₂Cl₂ (8,6 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación una solución 2 M de HCl en éter dietílico (4,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El producto crudo se trató dos veces con éter dietílico, rindiendo el compuesto del título en forma de un semisólido amarillo (260 mg, al 100%).

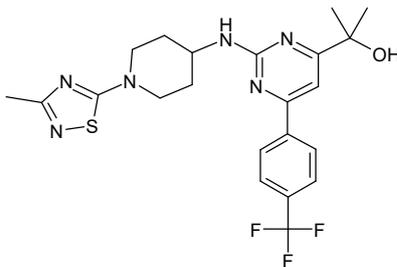
EM PAI (m/e): 199,1 (100) [(M+H)⁺], 182,1 (52).
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,26 (br s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

30

c) (4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[(R)-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidín-3-il]-amina

Una solución de dihidrocloruro de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamina (54,2 mg, 0,2 mmoles), 4-bencil-2-cloro-6-metilpirimidina (48,1 mg, 0,22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (120 μl, 0,7 mmoles) en dioxano (0,6 ml) se calentó a 200°C en un horno de microondas durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso amarillo (22 mg, 29%).

EM PAI (m/e): 381,3 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,32-7,21 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

45 Ejemplo 372-[2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

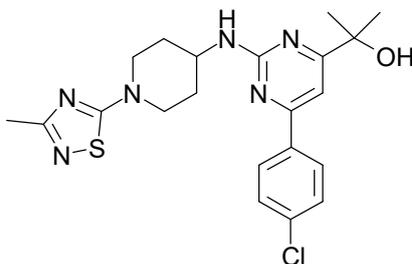
Una solución de dihidrocloruro de 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamina (54,2 mg, 0,2 mmoles), 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (69,7 mg, 0,22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,7 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 200°C en un horno de microondas durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso marrón (26 mg, 27%).

EM PAI (m/e): 479,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,12 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,21 (br d, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 6H).

Ejemplo 38

2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



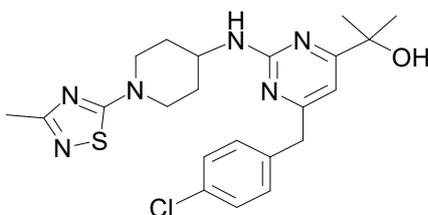
Análogamente al Ejemplo 29, se hizo reaccionar 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamina (59,5 mg, 0,3 mmoles) con 2-[2-cloro-6-(4-cloro-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (85 mg, 0,3 mmoles), proporcionando el compuesto del título (55 mg, 41%) en forma de una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 445,2 (98) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 39

2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



a) 2-(2,6-Dicloro-pirimidín-4-il)-propán-2-ol

A una solución bajo agitación de 2,6-dicloro-pirimidín-4-carboxilato de metilo (1,03 g, 5,0 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió a -75°C durante 10 minutos una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (3,66 ml, 11,0 mmoles). La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se calentó hasta 0°C a lo largo de 10 minutos, y se continuó la agitación durante 2 horas a 0°C. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró bajo presión reducida. El aceite restante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo al 0-20% como eluyente, proporcionando el compuesto del título (0,76 g, 73%) en forma de aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,53 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,58 (s, 6H).

b) 2,4-Dicloro-6-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-pirimidina

Una mezcla de 2-(2,6-dicloro-pirimidín-4-il)-propán-2-ol (1,04 g, 5,0 mmoles) y N,O-bis(trimetil-silil)acetamida (1,49 ml, 6,0 mmoles) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando heptano/acetato de etilo al 0-10% como eluyente, proporcionando el compuesto del título (1,16 g, 83%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,60 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 0,21 (s, 6H).

c) 2-Cloro-4-(4-cloro-bencil)-6-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-pirimidina

5 A una solución de 2,4-dicloro-6-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-pirimidina (5,02 g, 18,0 mmoles) en THF (60 ml) se añadió Pd(TPP)₄ (0,83 g, 0,72 mmoles). La solución se burbujeó con argón, y posteriormente se añadió una solución 0,5 M de cloruro de 4-cloro-bencilzinc en tetrahidrofurano (36 ml, 18,0 mmoles) a 20°C durante 1 a 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. Tras enfriar la mezcla a 20°C, se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo al 0-30% como eluyente, proporcionando el compuesto del título (4,72 g, 71%) en forma de un aceite incoloro.

10 EM PAI (m/e): 369,0 (54) [(M+H)⁺].

15 d) 2-[2-Cloro-6-(4-cloro-bencil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

Una solución de 2-cloro-4-(4-cloro-bencil)-6-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-pirimidina (3,69 g, 10,0 mmoles) y monohidrato de ácido toluén-4-sulfónico (0,19 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano acuoso al 90% (40 ml) se agitó a 20°C durante 2 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El aceite residual se cristalizó a partir de ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (2,28 g, 77%) en forma de un sólido blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

25

e) 2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

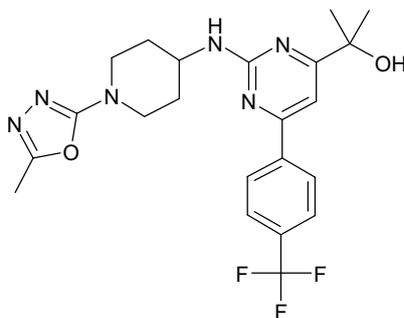
Análogamente al Ejemplo 29, se hizo reaccionar 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamina (65 mg, 0,33 mmoles) con 2-[2-cloro-6-(4-cloro-bencil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (98 mg, 0,33 mmoles), proporcionando el compuesto del título (55 mg, 36%) en forma de una espuma amarilla.

30 EM PAI (m/e): 459,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).

35 Ejemplo 40

2-[2-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



40 a) O-bencil-oxima de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona

Una solución de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona (1,52 g, 8,39 mmoles), hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (1,50 g, 9,23 mmoles) y acetato amónico (1,62 g, 21,0 mmoles) en MeOH (34,5 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas bajo nitrógeno. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt a AcOEt/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente, rindiendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (2,32 g, 96%).

45 EM PAI (m/e): 287,3 (35) [(M+H)⁺], 309,4 (10) [(M+Na)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,35 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 3,51 (sept, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,33 (s, 3H).

50

b) 1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina

Una solución de O-bencil-oxima de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona (2,32 g, 8,1 mmoles) en solución 7 M de NH₃ en MeOH (40,5 ml) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono (al 10%, 464 mg). El catalizador se separó mediante filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título (1,61 g, al 100%) en forma de un sólido amarillo.

5 EM PAI (m/e): 183,1 (100) [(M+H)⁺], 166,2 (46) [(M-NH₃+H)⁺].
RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 3,68 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

10 c) 2-[2-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol

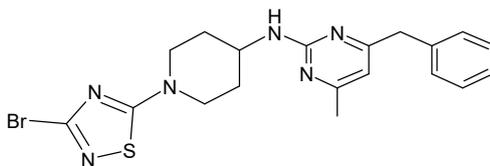
Una solución de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina (36,5 mg, 0,2 mmoles), 2-[2-cloro-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (69,1 mg, 0,22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (52 □ l, 0,3 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 160°C en un horno de microondas durante 5,5 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con EtOAc/EtOH 9:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (29 mg, 31%).

15 EM PAI (m/e): 463,2 (100) [(M+H)⁺], 445,1 (32) [(M-H₂O+H)⁺], 485,3 (11) [(M+Na)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,11 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 41

25 (4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



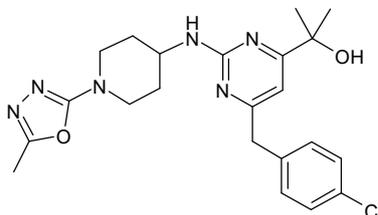
30 Una solución de hidrocloreuro de (4-bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina (125 mg, 0,39 mmoles), 3-bromo-5-cloro-[1,2,4]tiadiazol (39 mg, 0,19 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (66 □ l, 0,39 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a 95°C durante 4,5 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (84 mg, 96%).

35 EM PAI (m/e): 447,2/445,2 (100/90) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31-7,23 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

40 Ejemplo 42

2-[6-(4-Cloro-bencil)-2-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol



45 Una solución de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina (50 mg, 0,27 mmoles), 2-[6-(4-cloro-bencil)-2-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il]-propán-2-ol (81,5 mg, 0,27 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (71 □ l, 0,41 mmoles) en dioxano (2,8 ml) se calentó a 160°C en un horno de microondas durante 6 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (31 mg, 26%).

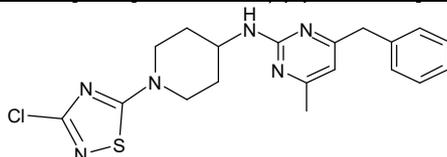
50

EM PAI (m/e): 443,4/445,2 (100/29) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).

5 Ejemplo 43

(4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



10 Una solución de hidrocloreto de (4-bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina (159 mg, 0,5 mmoles), 3,5-dicloro-[1,2,4]tiadiazol (39 mg, 0,25 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (85 μl, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 95°C durante 4 horas bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando Et₂O como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (52 mg, 52%).

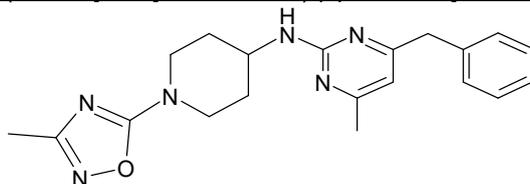
EM PAI (m/e): 401,3/403,4 (100/45) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31-7,23 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

20

Ejemplo 44

(4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



25

a) 4-(4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il-amino)-piperidín-1-carbonitrilo

A una solución de hidrocloreto de (4-bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il-amina (255 mg, 0,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió a 0°C una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (202 mg, 2,49 mmoles) en agua (0,5 ml) y después, dentro del minuto siguiente, una solución de bromocian (106 mg, 0,97 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (135 mg, 55%).

EM PAI (m/e): 308,3 (100) [(M+H)⁺].

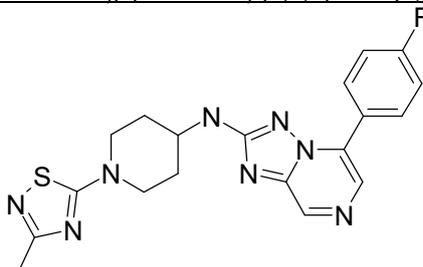
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31-7,22 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 4,87 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,85 (dt, 2H), 3,18 (dt, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (ddt, 2H).

b) (4-Bencil-6-metil-pirimidín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

A una solución de 4-(4-bencil-6-metil-pirimidín-2-il-amino)-piperidín-1-carbonitrilo (135 mg, 0,44 mmoles) y acetamidoxima (39 mg, 0,53 mmoles) en EtOAc (1 ml) y THF (1 ml) se añadió dentro de los 10 minutos una solución de cloruro de zinc (73 mg, 0,53 mmoles) en EtOAc (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la reacción se calentó bajo reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma incolora (98 mg, 61%).

EM PAI (m/e): 365,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,31-7,24 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

Ejemplo 455-(4-Fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazín-2-amina

5

a) 6-(4-Fluoro-fenil)-pirazín-2-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 1d, partiendo de 2-amino-6-cloropirazina y ácido 4-fluorobencenoborónico. The title compound was obtained as a slightly brown solid (yield: 91%).

10

EM PAI (m/e): 190,3 (100) [(M+H)⁺].RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,27 (s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,30 (t, 2H), 6,52 (br s, 2H).d) N-(6-(4-Fluoro-fenil)-pirazín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea

15 Preparada análogamente al Ejemplo 1e, partiendo de 6-(4-fluoro-fenil)-pirazín-2-ilamina. El compuesto del título precipitó a partir de la reacción, se filtró y se lavó con n-heptano, se secó y se obtuvo en forma de cristales blancos (rendimiento: 80%).

EM PAI (m/e): 321,2 (100) [(M+H)⁺], 232,2 (34), 275,2 (25).

20

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 12,18 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,40 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).c) 5-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazín-2-ilamina

25 Preparada análogamente al Ejemplo 1f, partiendo de N-(6-(4-fluoro-fenil)-pirazín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea. La reacción se diluyó con agua y el compuesto del título se filtró y se lavó con MeOH/Et₂O 4:1 y después con Et₂O. El producto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (v/v=19:1) como eluyente, rindiendo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento: 73%).

EM PAI (m/e): 230,3 (100) [(M+H)⁺].

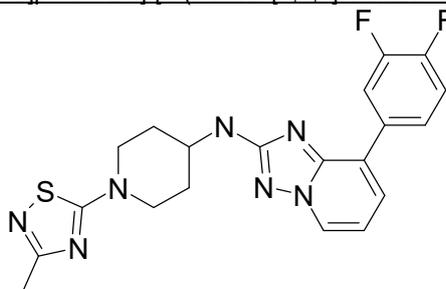
30

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (dd, 2H), 7,43 (t, 2H), 6,54 (br s, 2H).d) 5-(4-Fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazín-2-amina

35 Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazín-2-ilamina y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 411,3 (67) [(M+H)⁺].RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).Ejemplo 46

40

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 8-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

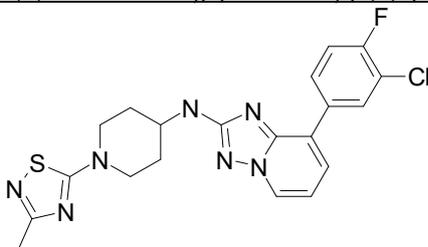
EM PAI (m/e): 428,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,32 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

5

Ejemplo 47

8-(3-Cloro-4-Fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



10

Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

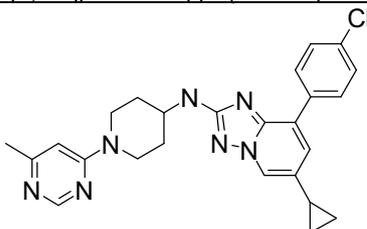
EM PAI (m/e): 444,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,32 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

15

Ejemplo 48

20 [8-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



a) 5-Ciclopropil-piridín-2-ilamina

25 A una solución de 5-bromo-piridín-2-ilamina (2 g, 11,55 mmoles) y ácido ciclopropilborónico (2,98 g, 34,68 mmoles) en tolueno (40 ml) y agua (2 ml) se añadió K₃PO₄ (8,59 g, 40,46 mmoles) bajo una atmósfera de argón. A lo anterior se añadió Pd(OAc)₂ (259,52 mg, 1,16 mmoles) y triciclohexilfosfeno (647,3 mg, 2,3 mmoles) y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (1,1 g, 71%).

30

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,04-7,02 (dd, J = 8,48 y 2,04 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,48 y 2,04 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52-0,31 (m, 2H)

35 b) 3-Bromo-5-ciclopropil-piridín-2-ilamina

A una solución de 5-ciclopropil-piridín-2-ilamina (1,1 g, 8,19 mmoles) en cloroformo seco (100 ml) se añadió bromo (0,42 ml, 8,2 mmoles) en cloroformo (11 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido (1,0 g, 57%).

40

EM PAI (m/e): 213,0 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7,77 (d, J = 1,44 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,44 Hz, 1H), 5,9 (s, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).

45

c) N-(3-Bromo-5-ciclopropil-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea

A una solución de 3-bromo-5-ciclopropil-piridín-2-ilamina (1,0 g, 4,69 mmoles) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0,55 ml, 5,16 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el solvente y se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (1,5 g, 98%).

EM PAI (m/e): 346,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 11,41 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,24-4,19 (q, J = 7,08, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,28-1,24 (t, J = 7,12 Hz, 3H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H).

10 d) 8-Bromo-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

A una solución de N-(3-bromo-5-ciclopropil-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea (1,5 g, 4,36 mmoles) en metanol seco (20 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (1,41 g, 21,8 mmoles) y diisopropiltilamina (12,14 ml, 13,08 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el metanol y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (910 mg, 82%).

EM PAI (m/e): 252,6 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,41 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H).

20 e) 8-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

A una solución de 8-bromo-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (300 mg, 1,29 mmoles) y ácido 4-clorofenilborónico (463 mg, 2,96 mmoles) en dioxano (15 ml) se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 2 ml) y se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf)₂·CH₂Cl₂ (30,34 mg, 0,04 mmoles) y se agitó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (252 mg, 75%).

EM PAI (m/e): 284,8 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 2H), 0,84-0,82 (m, 2H).

35 f) 2-Bromo-8-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina

A una solución de terc-butilnitrito (0,18 ml, 1,05 mmoles) en acetonitrilo seco (7 ml) se añadió bromuro de cobre (II) (234 mg, 1,05 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se calentó a 60°C durante 0,1 hora. Se añadió 8-(4-clorofenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (200 mg, 0,7 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (150 mg, 61%).

EM PAI (m/e): 348,2 [(M+H)⁺].

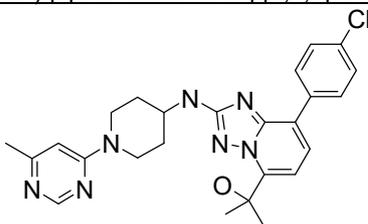
RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,81 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,12-2,10 (m, 1H), 1,03-0,93 (m, 4H).

50 g) [8-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

Una solución de 2-bromo-8-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (50 mg, 0,14 mmoles), 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 94a, 23 mg, 0,12 mmoles) y fenóxido sódico (21 mg, 0,2 mmoles) en 1,4-dioxano seco (3 ml) en un tubo sellado se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8 mg, 0,01 mmoles) y xanthphos (2 mg) a la solución y se agitó a 160°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (5 mg, 8%).

EM PAI (m/e): 460,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 49

2-{8-(4-Cloro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol5 a) N-(6-Metil-piridín-2-il)-acetamida

Una solución de 6-metil-piridín-2-ilamina (50 g, 0,462 moles) en anhídrido acético (200 ml) se calentó a 90°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ al residuo hasta pH 8. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, y se evaporó el solvente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (68 g, 98%).

EM IEP (m/e): 151,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

15 b) Ácido 6-acetilamino-piridín-2-carboxílico

Una solución de N-(6-metil-piridín-2-il)-acetamida (10 g, 0,067 mmoles) en agua (100 ml) se calentó a 75°C. Se añadió permanganato potásico (37 g, 233 mmoles) en partes a 75°C. Tras 4 horas a 75°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró el sólido. Se evaporó la capa acuosa hasta la mitad de su volumen original y se acidificó con HCl (12 N) hasta pH 4-5. Se filtró el precipitado y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (4,5 g, 37%).

EM PAI (m/e): 181,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 13,0 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

25 c) Metil-éster de ácido 6-amino-piridín-2-carboxílico

Una solución de ácido 6-acetilamino-piridín-2-carboxílico (16 g, 0,088 moles) en hidrocioruro metanólico (4 N, 50 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se añadió agua al residuo y se basificó con NaHCO₃ sólido. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico y se evaporó el solvente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (8 g, 59%).

EM PAI (m/e): 153,0 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7,53 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,28 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

40 d) Metil-éster de ácido 6-amino-5-bromo-piridín-2-carboxílico

A una solución de metil-éster de ácido 6-amino-piridín-2-carboxílico (10 g, 66,0 mmoles) en cloroformo (450 ml) se añadió bromo (3,4 ml, 66,0 mmoles) en CHCl₃ (100 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,3 g, 22%).

EM IEP (m/e): 231,0 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,76 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

50 d') Metil-éster de ácido 6-amino-3-bromo-piridín-2-carboxílico

En la etapa d), se aisló el metil-éster de ácido 6-amino-3-bromo-piridín-2-carboxílico isomérico (3,0 g, 19%) como producto secundario.

EM IEP (m/e): 231,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,60 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

55

e) N-(3-Bromo-6-etoxicarbonil-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea

A una solución de metil-éster de ácido 6-bromo-5-bromo-piridín-2-carboxílico (3,3 g, 14,28 mmoles) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (1,8 ml, 15,7 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el solvente y se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo (4,9 g, al 95%).

EM IEP (m/e): 362,0 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 1,54 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,36-1,26 (m, 3H).

f) Metil-éster de ácido 2-amino-8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-carboxílico

A una solución de N-(3-bromo-6-etoxicarbonil-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea (2 g, 5,52 mmoles) en metanol seco (10 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (1,92 g, 27,62 mmoles) y diisopropiletilamina (2,98 ml, 16,57 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el sólido y se añadió metanol (40 ml) al residuo. Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 12 horas. Se evaporó el solvente y se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (800 mg, al 53%).

EM IEP (m/e): 270,8 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7,66 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

g) 2-(2-Amino-8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol

A una solución de metil-éster de ácido 2-amino-8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-carboxílico (900 mg, 3,32 mmoles) en tetrahidrofurano se añadió bromuro de metil-magnesio (solución 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano, 75/25) (9,49 ml, 13,28 mmoles) a -40°C y se agitó a -30°C durante 1 hora. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo (400 mg, al 44%), que se encontraba contaminado con 1-(2-amino-8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il)-etanol.

EM IEP (m/e): 273,2 [(M+H)⁺].

h) 2-[2-Amino-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol

A una solución de 2-(2-amino-8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il)-propán-2-ol (contaminado con cetona) (120 mg, 0,443 mmoles) y ácido 4-clorofenilborónico (155 mg, 0,987 mmoles) en dioxano (6 ml) se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 0,72 ml) y se desgasificó con argón durante 5 minutos. A lo anterior se añadió PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (30,34 mg, 0,04 mmoles) y se agitó a 90°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (65 mg, al 48%), que se encontraba contaminado con 1-[2-amino-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-etanol.

EM IEP (m/e): 273,2 [(M+H)⁺].

i) 2-[2-Bromo-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol

A una solución de terc-butilnitrito (0,06 ml, 0,47 mmoles) en acetonitrilo seco (5 ml) se añadió bromuro de cobre (II) (105 mg, 0,47 mmoles) bajo una atmósfera de argón y se calentó a 60°C durante 0,1 hora. Se añadió 2-[2-amino-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol (mezcla de alcohol y cetona) (90 mg, 0,32 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 60°C y se agitó a 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (20 mg, 48%).

EM IEP (m/e): 368,0 [(M+H)⁺].

k) 2-[8-(4-Cloro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol

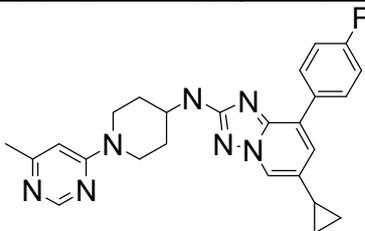
Una solución de 2-[2-bromo-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol (42 mg, 0,11 mmoles), 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (18 mg, 0,1 mmoles) y fenóxido sódico (17 mg, 0,15 mmoles) en 1,4-dioxano seco (6 ml) en un tubo sellado se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8 mg, 0,012 mmoles) y xanthphos (2 mg) a la solución y se continuó la desgasificación durante 5 minutos adicionales antes de calentar la mezcla de reacción a 160°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano/metanol como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (7 mg, 13%).

5 EM IEP (m/e): 478,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 50

[6-Ciclopropil-8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



10

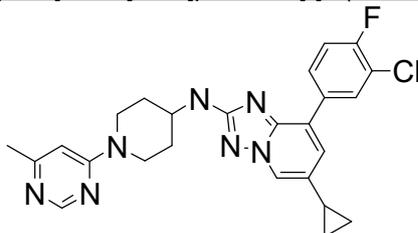
Se preparó análogamente al Ejemplo 48. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

EM PAI (m/e): 444,3 [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,10 (t, J = 11,64 Hz, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 51

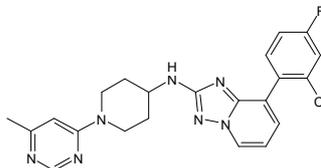
20 [8-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



25 A una solución de cloruro de dibutil-estaño (10 mg, 0,03 mmoles) y 8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparada análogamente al Ejemplo 48a-e, 100 mg, 0,33 mmoles) en THF seco (1,5 ml) se añadió 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 93b, 63 mg, 0,33 mmoles) y fenilsilano (0,016 ml, 0,4 mmoles) bajo una atmósfera de argón y calentó a 100°C en el horno de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/H₂O). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (20 mg, 13%).

30 EM PAI (m/e): 477,8 [(M+H)⁺].

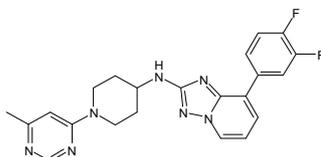
RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,5 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,6-7,55 (m, 2H), 7,34-7,3 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,08 (t, J = 11,32 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 3H), 1,4-1,32 (m, 2H), 0,94-0,9 (m, 2H), 0,77-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 528-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-N-(1-(6-metil-pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

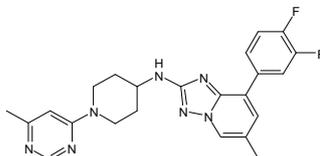
- 5 Se suspendió dihidrocloruro de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina (133 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (15 ml) y después se extrajo con hidróxido sódico acuoso (2 M, 10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml) y las capas orgánicas se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron cuidadosamente. Tras la adición de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (180 mg, 0,55 mmoles),
- 10 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (23,1 mg, 0,04 mmoles), compuesto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (21 mg, 0,02 mmoles) y fenóxido sódico (87 mg, 0,75 mmoles) en 1,4-dioxano seco (4 ml), la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de argón durante 60 minutos a 130°C en el horno microondas. La concentración y purificación del residuo mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo 3:1 a 0:1) proporcionó el compuesto del título en forma de espuma amarilla (97 mg, 44%).
- 15 EM PAI (m/e): 438,3 y 440,4 [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,98-3,75 (m, 1H), 3,17 (dt, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 53

20

8-(3,4-DiFluorofenil)-N-(1-(6-metil-pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

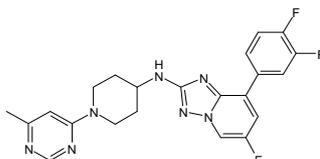
- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 52, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla.
- EM PAI (m/e): 422,2 [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (ddd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,19 (dt, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).
- 30

Ejemplo 548-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 52, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo.
EM PAI (m/e): 436,3 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,35 (m, 1H),
10 6,41 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,18 (dt, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).

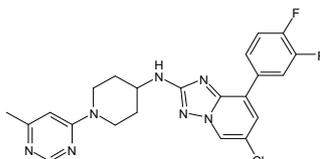
Ejemplo 55

- 15 8-(3,4-Difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



- Preparado análogamente al Ejemplo 52, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso naranja.
20 EM PAI (m/e): 440,4 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,18 (dt, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 56

8-(3,4-Difluorofenil)-6-cloro-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 30 Preparado análogamente al Ejemplo 52, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso naranja.

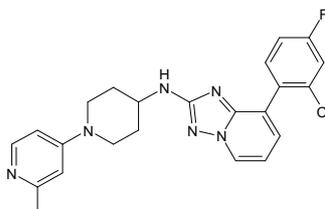
EM PAI (m/e): 440,4 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,18 (dt, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).

5

Ejemplo 57

8-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-N-(1-(2-metil-piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



10 a) 4-(8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado análogamente al Ejemplo 52, aunque utilizando 4-aminopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 446,3 y 448,3 [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 2,98 (dt, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20 b) 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de 4-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (810 mg, 1,82 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (6 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno (4,0M en dioxano, 2,3 ml, 9,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 60°C y después se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso (1 M, 30 ml), agua (30 ml) y solución hipersalina (30 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo adicional (40 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato de magnesio y se separaron mediante filtración. La concentración proporcionó el compuesto del título en forma de espuma amarilla (639 mg, 98%).

EM PAI (m/e): 346,2 y 348,3 [(M+H)⁺].

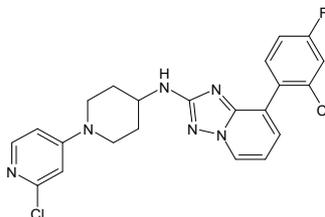
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,80 (dt, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H).

c) 8-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-N-(1-(2-metil-piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Una mezcla de 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (69 mg, 2 mmoles), 4-bromo-2-metilpiridina (34 mg, 0,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (40 mg, 0,3 mmoles) en 1,4-dioxano (0,8 ml) se agitó durante 30 minutos a 150°C en un horno microondas. La purificación mediante cromatografía de la mezcla de reacción (SiO₂, heptano: acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo:metanol:hidróxido amónico 80:18:2 proporcionó el compuesto del título en forma de semisólido amarillo (21 mg, al 24%).

EM PAI (m/e): 437,3 y 439,3 [(M+H)⁺].

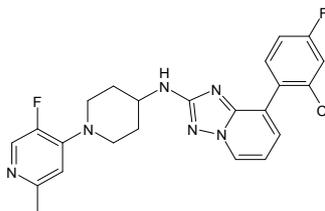
40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,17 (dt, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 588-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-bromo-2-cloropiridina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 457,3, 459,3 y 461,3 [(M+H)⁺].
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,12 (dt, 2h), 2,21 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 59

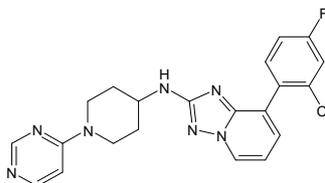
- 15 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(5-fluoro-2-metilpiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



- Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-cloro-5-fluoro-2-metilpiridina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 455,3 y 457,3 [(M+H)⁺].
20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,12 (dt, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 60

- 25 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



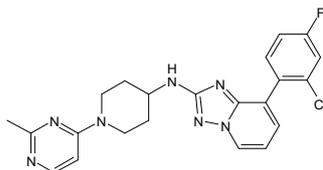
- Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-cloropirimidina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un semisólido naranja.
EM PAI (m/e): 424,2 y 426,1 [(M+H)⁺].
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (ddd,

1H), 6,86 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,17 (dt, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 61

5

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metil-pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

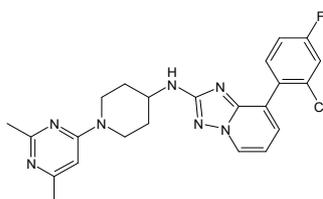


Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un semisólido amarillo.

10 EM PAI (m/e): 438,3 y 440,3 [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,17 (dt, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

15 Ejemplo 62

8-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-N-(1-(2,6-dimetilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



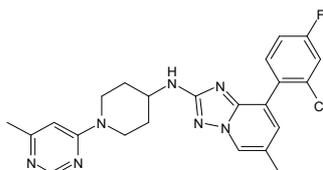
Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un semisólido amarillo.

20 EM PAI (m/e): 452,2 y 454,3 [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,10 (ddd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,15 (dt, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

25

Ejemplo 63

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



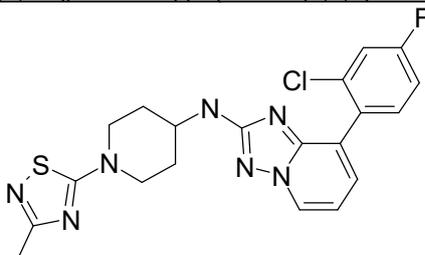
Preparado análogamente al Ejemplo 52, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 452,2 y 454,2 [(M+H)⁺].

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,15 (dt, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

10 Ejemplo 64

[8-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



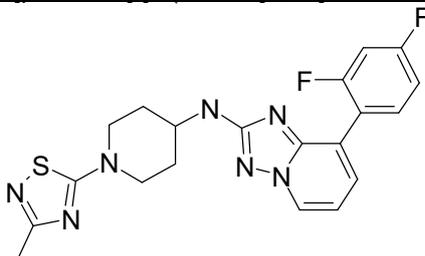
Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 1a-f). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

- 15 EM PAI (m/e): 444,2/446,1 (100/30) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,35 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 65

[8-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



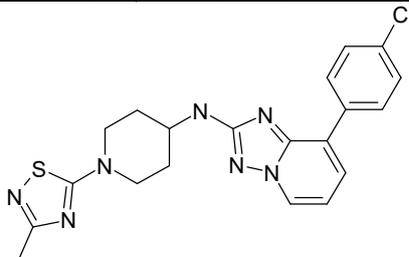
Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 8-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 1a-f). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

- 25 EM PAI (m/e): 428,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,04-6,87 (m, 3H), 4,60-4,57 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 3H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 66

[8-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



- 35 c) N-(3-Bromo-5-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea

Se disolvieron 3-bromopiridín-2-amina (30 g, 168 mmoles) e isotiocianato de etoxicarbonilo (24,8 g, 21,3 ml, 185 mmoles) en dioxano (300 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Tras 4 horas, se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo adicional (1 ml, 8,4 mmoles). Tras 1 hora, se evaporó el solvente y se secó el residuo bajo alto vacío durante 12 horas. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (51,2 g, 100%) y se utilizó en

5

forma cruda para la etapa siguiente.
EM PAI (m/e): 304,0/305,9 (100/73) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,41 (m, 1H) 7,99-7,96 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

b) 8-Bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

10

Se disolvieron hidroxilamina (58,5 g, 842 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (65,3 g, 86,3 ml, 505 mmoles) en metanol (200 ml) y etanol (200 ml). Se añadió N-(3-bromo-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea (51,2 g, 168 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 60°C durante 3 horas. Se separó mediante filtración el precipitado blanco y se trituró con agua durante 25 minutos, se filtró y se trituró dos veces con éter dietílico. Se secó el sólido mediante coevaporación con tolueno y se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (27,9 g, 78%).

15

EM PAI (m/e): 213,0/215,1 (86/95) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,28 (dd, 1H) 7,62 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,66 (bs, 2H).

c) 8-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

20

Una mezcla de 8-bromo-[1,2,4]triazol-[1,5-a]piridín-2-amina (500 mg, 2,35 mmoles), ácido 4-clorofenil-borónico (757 mg, 4,69 mmoles), compuesto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocén]paladio (II)-diclorometano (153 mg, 0,188 mmoles) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (2N, 2,35 ml, 4,69 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 2 N de carbonato sódico y se extrajo con éter dietílico, las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando pentano/éter dietílico como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (572 mg, 99%).

25

EM PAI (m/e): 245,3/247,2 (100/38) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30 (dd, 1H) 7,93-7,88 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 4,51 (bs, 2H).

30

d) 2-Bromo-8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina

Una mezcla de bromuro de cobre (II) (150,6 mg, 0,674 mmoles) y nitrito de terc-butilo (89 mg, 0,674 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 60°C y se añadió 8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (150 mg, 0,613 mmoles) en partes pequeñas. Tras completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 75°C durante 1 hora. Se añadió bromuro de cobre (II) adicional (150,6 mg, 0,674 mmoles) y nitrito de terc-butilo (89 mg, 0,674 mmoles) y la mezcla se calentó a 75°C durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo tres veces la fase acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando pentano/éter dietílico como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (165 mg, 87%).

35

EM PAI (m/e): 308,0/310,0/312,1 (85/100/31) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,54-8,51 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H).

40

45

e) 1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-amina

Se neutralizó dihidrocloruro de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina (ver el Ejemplo 36b, 2,3 g, 8,48 mmoles) con solución 2 N de NaOH. Se extrajo la capa de agua tres veces con CH₂Cl₂ y tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía flash con CH₂Cl₂ y MeOH en una columna de Si-NH₂ de 50 g. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido (1,2 g, 71%).

50

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3,89-3,84 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H).

55

f) [8-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

A través de una suspensión de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina (40 mg, 202 μmoles), 2-bromo-8-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (74,7 mg, 242 μmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (9,34 mg, 16,1 μmoles), compuesto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (8,35 mg, 8,07 μmoles) y fenóxido sódico (35,1 mg, 303 μmoles) en dioxano seco (3 ml) se burbujeó argón durante 5 minutos. A continuación, se irradió la mezcla a 150°C durante 60 minutos. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g,

60

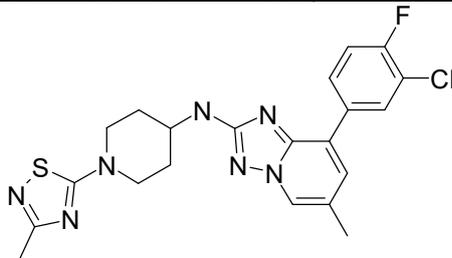
MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (42 mg, 49%).

EM PAI (m/e): 426,1/428,3 (100/39) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33-8,31 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 67

[8-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-amina



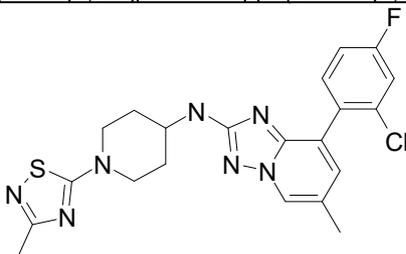
10 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 458,2/460,2 (100/34) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,15-8,13 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 68

[8-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-amina



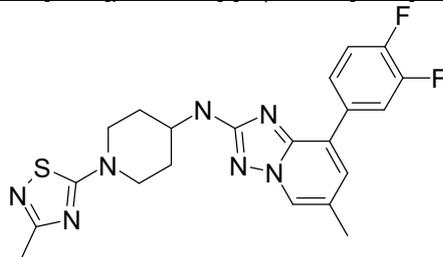
20 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 458,2/460,2 (100/40) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,18 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,21 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 69

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-amina



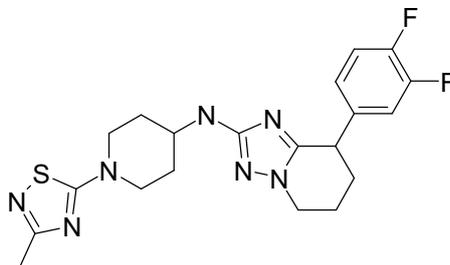
30 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 442,2 (100) [(M+H)⁺].

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,14 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 70

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



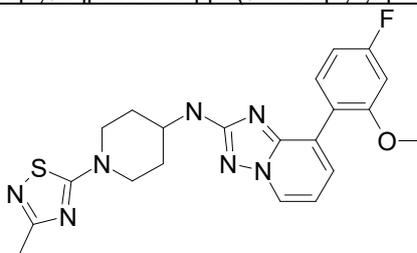
5

Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 432,3 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,16-7,07 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 4H), 3,87-3,68 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40-3,31 (s, 3H), 2,31-1,91 (m, 6H), 1,64-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 71

[8-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



15

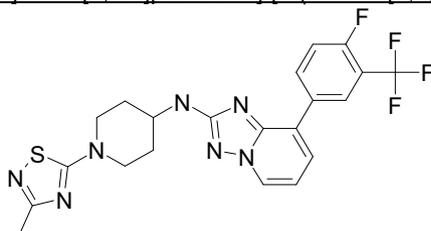
Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 440,2 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,31-8,29 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,80-4,50 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H).

20

Ejemplo 72

[8-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



25

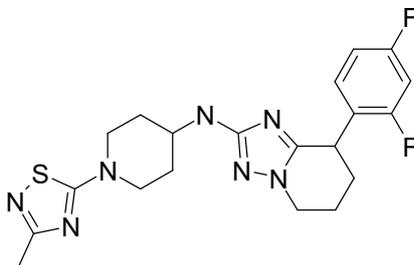
Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido.
EM PAI (m/e): 478,1 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,29 (m, 2H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,96-4,63 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H).

30

Ejemplo 73

[8-(2,4-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



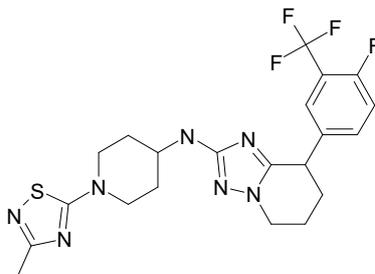
5 Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 432,3 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,02-6,91 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31-1,90 (m, 6H), 1,64-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 74

15 [8-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



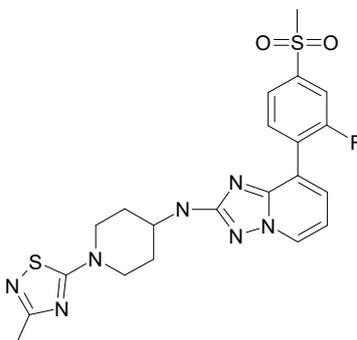
Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 482,3 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35-1,90 (m, 6H), 1,65-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 75

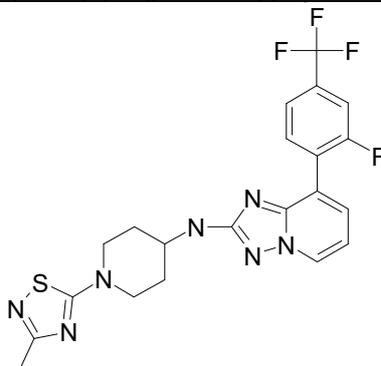
[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja.

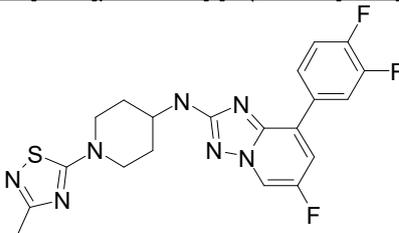
EM PAI (m/e): 488,2 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42-8,39 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 6,98-4,52 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 76[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

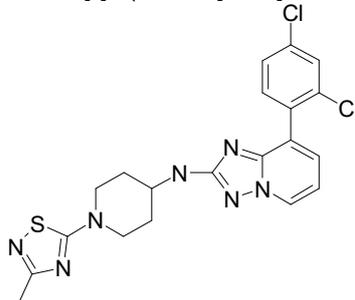
- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja.
EM PAI (m/e): 478,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,40-8,37 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,96-4,53 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

10

Ejemplo 77[8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 66, partiendo de 3-bromo-6-fluoropiridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 446,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30-8,29 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,33-4,51 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

20

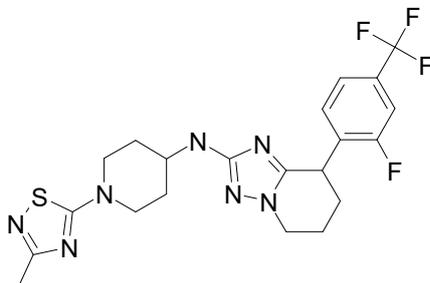
Ejemplo 78[8-(2,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 460,2/462,2/464,1 (100/70/14) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37-8,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H).

30

Ejemplo 79

[8-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

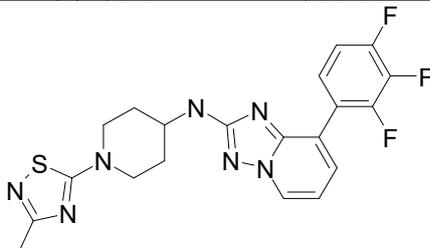


- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 482,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,38-7,33 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36-1,95 (m, 6H), 1,65-1,50 (m, 2H).

10

Ejemplo 80

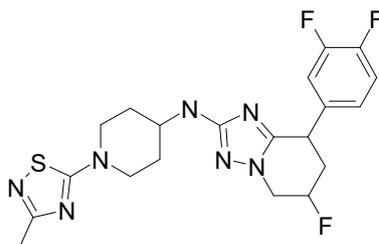
[1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-(8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-amina



- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón.
EM PAI (m/e): 446,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,35 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 81

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



- 25 a) 8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

Una solución de 8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-c, partiendo de 3-bromo-fluoropiridín-2-amina, 237 mg, 897 μmoles) en etanol (8 ml) y HCl (al 25% en agua, 144 mg, 120 μl, 987 μmoles) se hidrogenó a 80°C y 80 bar durante 18 horas en presencia de Pd/C (237 mg, 222 μmoles). Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó por completo con MeOH y se evaporaron los solventes. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (76 mg, 32%).
EM PAI (m/e): 269,2 (100) [(M+H)⁺].

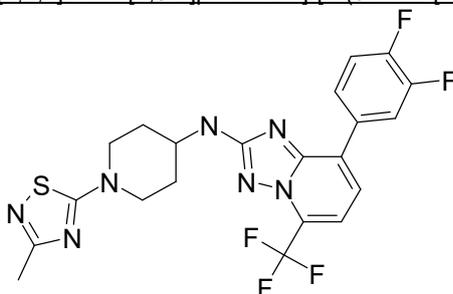
35

b) [8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Una solución de 8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (74 mg, 276 μ moles), 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona (82 mg, 414 μ moles) e isopropóxido de titanio (IV) (240 mg, 253 μ l, 828 μ moles) disuelta en dicloroetano (6 ml) se calentó a 85°C durante 12 horas. Además, se añadió 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona (54 mg, 276 μ moles) y se agitó a 85°C durante dos horas adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a 50°C, se añadieron borohidruro sódico (41,7 mg, 1,1 mmoles) y etanol (3 ml) y se agitó a 50°C durante una hora. Se evaporó el solvente, se extrajo el residuo con solución 2 N de Na₂CO₃ y acetato de etilo.
- 10 Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano) y después mediante HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma verde (37,1 mg, 30%).
EM PAI (m/e): 450,2 (100) [(M+H)⁺].
- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,14-7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,32-5,27 y 5,20-5,15 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,63-2,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 82

- 20 [8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

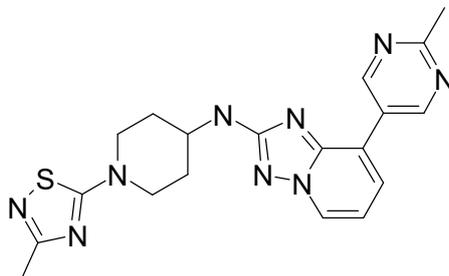


a) 3-Bromo-6-(trifluorometil)piridín-2-amina

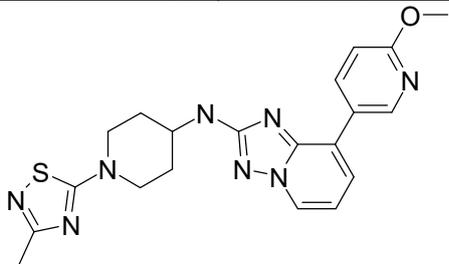
- 25 Una solución de 6-(trifluorometil)piridín-2-amina (200 mg, 1,23 mmoles) en diclorometano (2,47 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromo (197 mg, 63,4 μ l, 1,23 mmoles) durante 30 minutos. Tras 25 horas a 0°C, se extrajo la mezcla de reacción con solución saturada de Na₂S₂O₃, agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH (con amonio al 10%) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco
- 30 (711 mg, 24%).
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,80-7,77 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H).

b) [8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

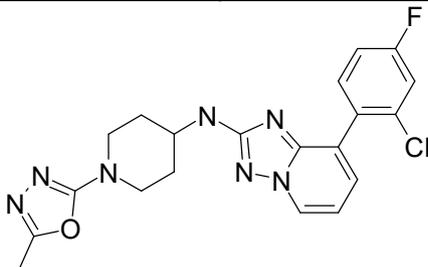
- 35 Preparado análogamente al Ejemplo 66, partiendo de 3-bromo-6-(trifluorometil)piridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 496,3 (53) [(M+H)⁺].
- 40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,01-7,94 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 83[8-(2-Metil-pirimidín-5-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 408,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,28 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H).

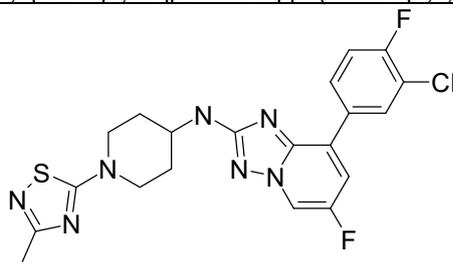
10 Ejemplo 84[8-(6-Metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piperidín-4-il]-amina

- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 423,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,73 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,56-4,55 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H).

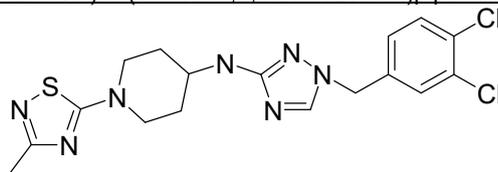
20 Ejemplo 85[8-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 66a-d y f utilizando 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 40b) en lugar de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina en la etapa f. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanco.
EM PAI (m/e): 428,3/430,3 (100/41) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,35 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 3H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H).

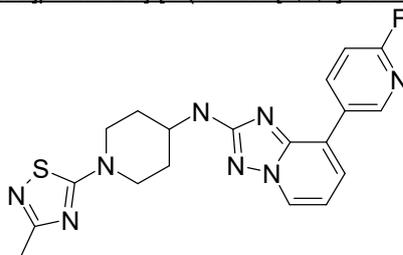
- 30

Ejemplo 86[8-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

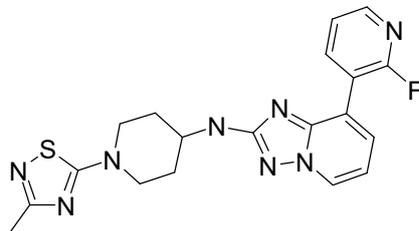
- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 66, partiendo de 3-bromo-6-fluoropiridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino.
EM PAI (m/e): 462,2/464,3 (100/33) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30-8,29 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H),
10 7,30-4,52 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 87N-(1-(3,4-Diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina

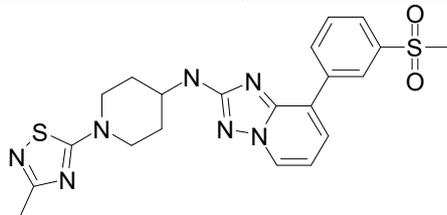
- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 5. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 424,2/426,0 (100/66) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,09 (s, 2H),
20 4,14-4,11 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 88[8-(6-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

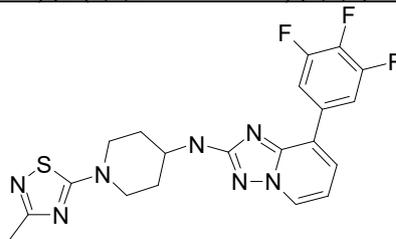
- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina.
EM PAI (m/e): 411,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,77-8,76 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H),
7,09-7,05 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 89[8-(2-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

5 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón.
 EM PAI (m/e): 411,3 (81) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50-8,43 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H),
 10 7,37-7,34 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,23
 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 90[8-(3-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

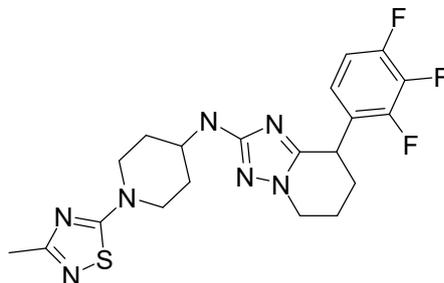
15 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
 EM PAI (m/e): 470,3 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,60 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,63-7,61
 20 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,42 (s, 3H),
 2,31-2,25 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 91[1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina

25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
 EM PAI (m/e): 446,3 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,33 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H),
 30 4,57-4,54 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 92

[1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina



5

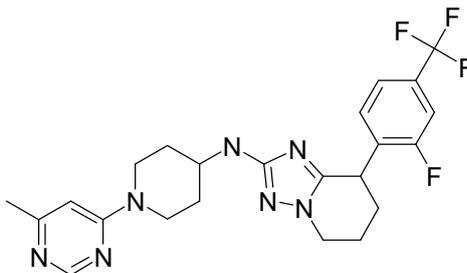
Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

EM PAI (m/e): 450,2 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,96-6,87 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 3H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33-1,93 (m, 6H), 1,64-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 93

15 [8-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

a) 8-(6-Metilpirimidín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

20 Una solución de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (3,04 g, 2,72 ml, 21,2 mmoles), 4-cloro-6-metilpirimidina (3,00 g, 23,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (4,12 g, 5,56 ml, 31,8 mmoles) en dioxano (50 ml) se calentó a 140°C en el horno microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró, después se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite naranja (4,64 g, 93%).

25 EM PAI (m/e): 236,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52-8,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,83-3,79 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,79-1,75 (m, 4H).

b) 1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona

30 A una solución de 8-(6-metilpirimidín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro-[4.5]decano (4,64 g, 19,7 mmoles) en acetona (45 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de HCl (180 g, 150 ml, 4,94 moles) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se ajustó a pH 7 con solución de NaHCO₃. Se extrajo 4 veces la fase acuosa con CH₂Cl₂, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido marrón pálido (2,7 g, 72%).

35 EM PAI (m/e): 192,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,57 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 4H), 2,57-2,53 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

40 c)[8-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona y 8-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 1d-g). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

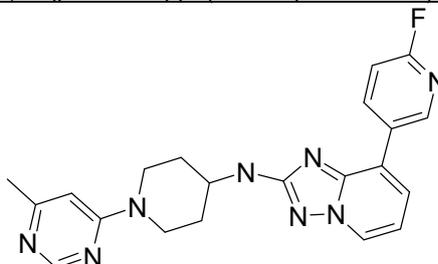
EM PAI (m/e): 476,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 4,13-3,95 (m, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,18-1,93 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 2H).

5

Ejemplo 94

[8-(6-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



10

a) 1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina

Se neutralizó dihidrocloruro de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina (ver el Ejemplo 30b, 2 g, 7,54 mmoles) con solución 2 N de NaOH y CH₂Cl₂, las capas acuosas se extrajeron tres veces con CH₂Cl₂, las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón (1,31 g, 90%).

15

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 4H).

20

b) [8-(6-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 66a-d y f. En la etapa f), se utilizó 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina en lugar de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido.

25

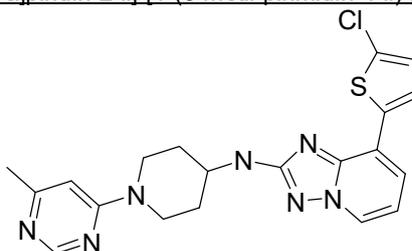
EM PAI (m/e): 405,5 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,77-8,76 (m, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H).

30

Ejemplo 95

[8-(5-Cloro-tiofén-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

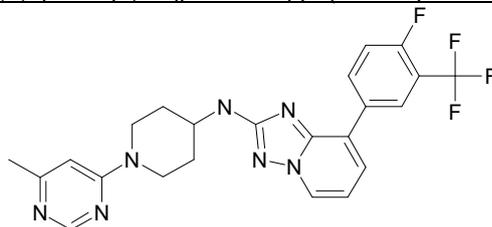


35

Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

EM PAI (m/e): 426,1/428,2 (90/36) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H).

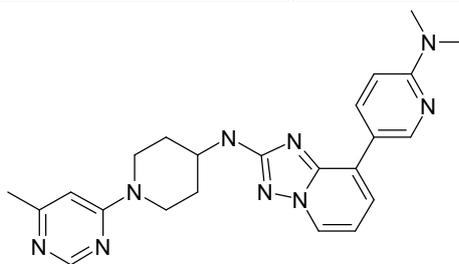
Ejemplo 96[8-(6-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

5

Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 472,2 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 9715 [8-(6-Dimetilamino-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

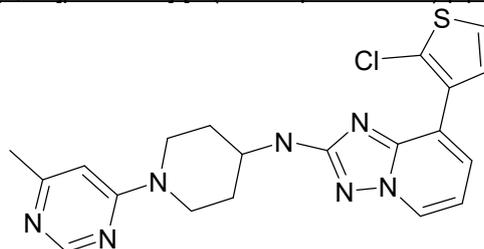
Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 430,5 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,74 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 98

25

[8-(2-Cloro-tiofén-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

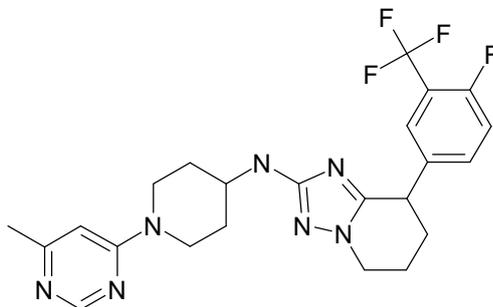
Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 426,1/428,3 (100/44) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 99

[8-(4-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



5

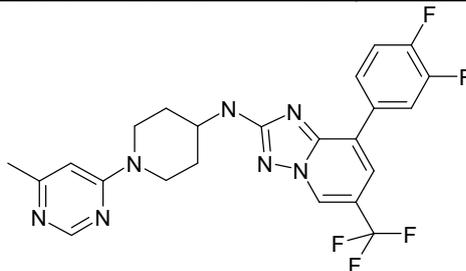
Se preparó análogamente al Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 476,3 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 3H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,18-1,89 (m, 5H), 1,49-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 100

15 [8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



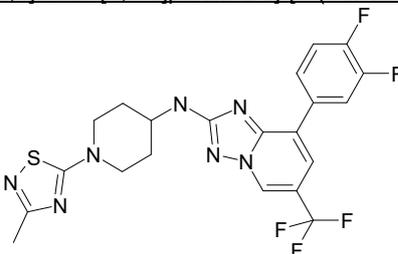
20 Preparado análogamente al Ejemplo 66a-d y f, utilizando 3-bromo-5-(trifluorometil)piridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a) y 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 94a) en lugar de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina en la etapa f). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón.

EM PAI (m/e): 490,2 (100) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,66 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 101

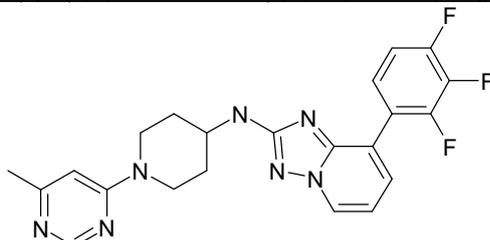
30 [8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



35 Preparado análogamente al Ejemplo 66, partiendo de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido.

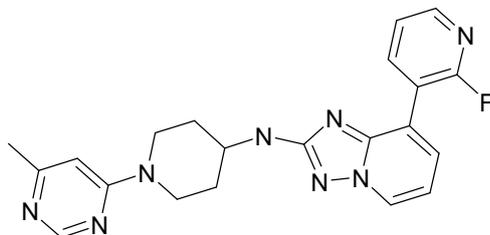
EM PAI (m/e): 496,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,65 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 102[1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina

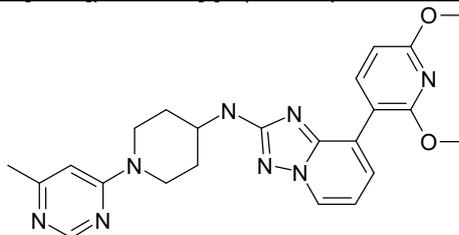
- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
 EM PAI (m/e): 440,3 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H).

10

Ejemplo 103[8-(6-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

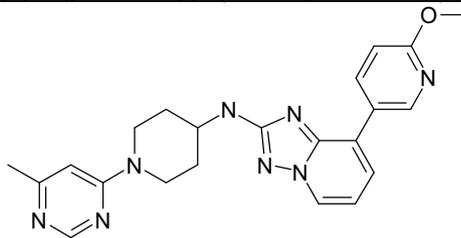
- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón.
 EM PAI (m/e): 405,3 (15) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51-8,44 (m, 2H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

20

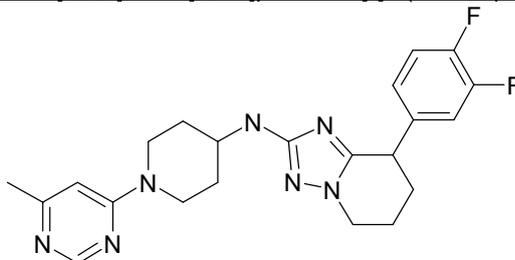
Ejemplo 104[8-(6-Dimetoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.
 EM PAI (m/e): 447,4 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H).

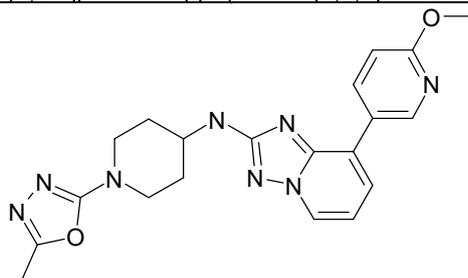
30

Ejemplo 105[8-(6-Metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

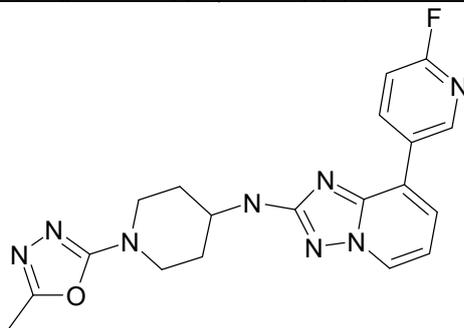
5 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.
 EM PAI (m/e): 417,4 (35) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,73 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 106[8-(3,4-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

15 Se preparó análogamente al Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
 EM PAI (m/e): 426,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 4H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,17-1,88 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 2H).

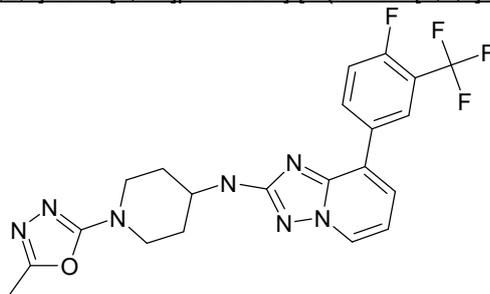
Ejemplo 107[8-(6-Metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

25 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
 EM PAI (m/e): 407,4 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,73-8,72 (m, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 108[8-(6-Fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

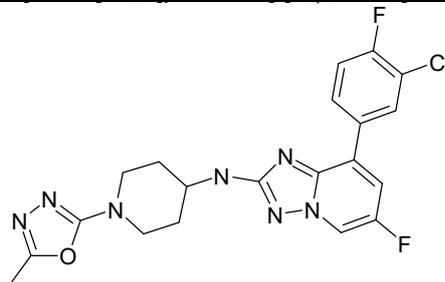
- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón.
EM PAI (m/e): 395,2 (51) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,76-8,75 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H).

10

Ejemplo 109[8-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

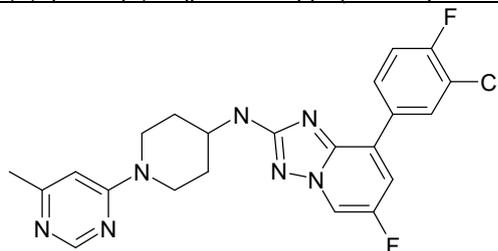
- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido.
EM PAI (m/e): 462,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,34 (m, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,01-3,81 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H).

20

Ejemplo 110[8-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 66a-d y f, partiendo de 3-bromo-5-fluoropiridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a) y utilizando 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 40ab) en lugar de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina en la etapa f). Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma marrón pálido.

- EM PAI (m/e): 446,1/448,1 (100/35) [(M+H)⁺].
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30-8,28 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-4,53 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 111[8-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

5

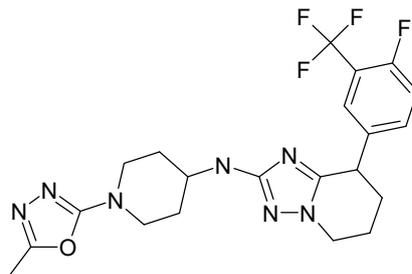
Preparado análogamente al Ejemplo 66a-d y f, partiendo de 3-bromo-5-fluoropiridín-2-amina en lugar de 3-bromopiridín-2-amina en la etapa a) y utilizando 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 94a) en lugar de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-amina en la etapa f). Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma amarillo pálido.

10

EM PAI (m/e): 456,3/458,3 (100/34) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H).

15

Ejemplo 112[8-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

20

Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 1-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 25b) y 8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 1d-g). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón.

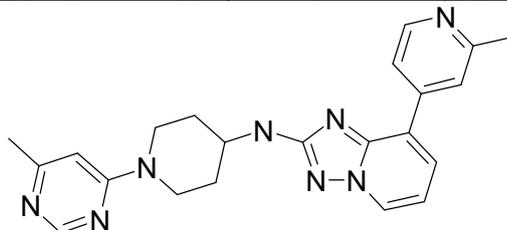
25

EM PAI (m/e): 466,3 (71) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,17-4,02 (m, 4H), -3,87-4,71 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,16-1,90 (m, 5H), 1,60-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 113

30

[8-(2-Metil-piridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

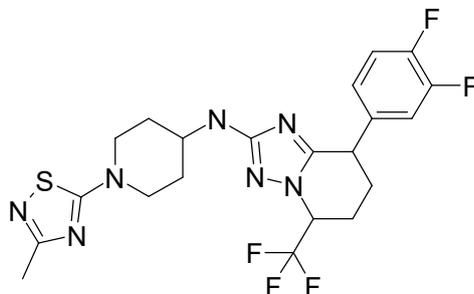
35

Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 401,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,73-8,60 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,36-4,61 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

5 Ejemplos 114 y 115

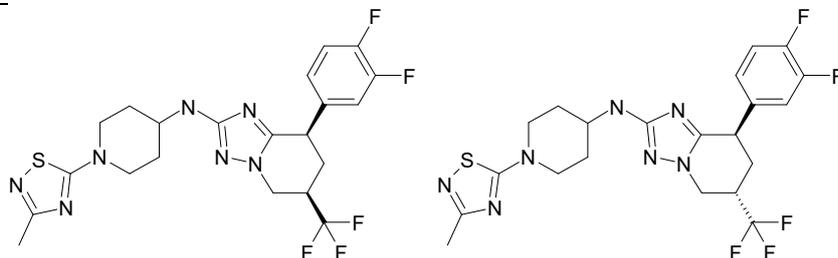
[8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



- 10 a) 8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina
- Preparado análogamente al Ejemplo 66, etapas a-c, partiendo de 3-bromo-6-(trifluorometil)piridín-2-amina (ver el Ejemplo 82a) en la etapa a. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
- 15 EM PAI (m/e): 315,1 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,97-7,90 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,75 (bs, 2H).
- 20 b) 8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina
- Preparado análogamente al Ejemplo 81a, utilizando 8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de mezcla de diastereómeros racémicos, en forma de un sólido blanco.
- 25 EM PAI (m/e): 319,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,19-7,10 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,18 (bs, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 3H).
- 30 c) 2-Bromo-8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina
- Preparado análogamente al Ejemplo 66d, utilizando 8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de mezcla de diastereómeros racémicos, en forma de un aceite amarillo.
- 35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,20-7,11 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H).
- 40 d) [8-(3,4-Difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
- Preparado análogamente al Ejemplo 66f, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. Se separaron ambos diastereómeros mediante HPLC preparativa (sin asignar configuraciones a los diastereómeros).
- Ejemplo 114: Diastereómero A (rac). Tiempo de retención: 3,13 minutos (Gemini NX 3u 50x4,6 mm). Sólido blanco.
- 45 EM PAI (m/e): 499,9 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,18-7,09 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,47-2,13 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 2H).
- Ejemplo 115: Diastereómero B (rac). Tiempo de retención: 3,57 minutos (Gemini NX 3u 50x4,6 mm). Sólido blanco.
- 50 EM PAI (m/e): 500,0 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,18-7,09 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,46-2,12 (m, 6H), 1,66-1,48 (m, 2H).

Ejemplos 116 y 117

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



5

a) 8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

Preparado análogamente al Ejemplo 66a-c, partiendo de 3-bromo-5-trifluorometil-piridín-2-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido gris pálido.
EM PAI (m/e): 315,1 (84) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,63 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 4,67 (bs, 2H).

10

b) 8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

A una solución de 8-(3,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (500 mg, 1,59 mmoles) y magnesio (309 mg, 12,7 mmoles) en metanol (80 ml) y THF (40 ml) se añadió yodo (2 mg, 7,88 μmoles), se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se sonicó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF y se secó sobre Na₂SO₄, después se separó mediante filtración, se lavó completamente con THF y se evaporaron los solventes. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). Se obtuvo el compuesto del título en forma de mezcla de diastereómeros racémicos, en forma de un sólido blanco (324 mg, al 64%).
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,21-7,12 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,15 (br, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H).

20

25

c)[8-(3,4-Difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 8-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina. Se separaron los isómeros cis y trans mediante HPLC preparativa.

30

Ejemplo 116: racemato (6R,8R)/(6S,8S). Tiempo de retención: 3,2 minutos (Gemini NX 3u 50x4,6 mm). Espuma blanca.
EM PAI (m/e): 500,0 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7,18-7,15 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 3H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H).

35

40

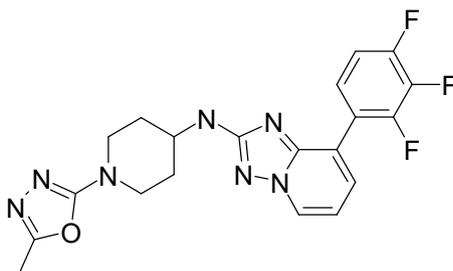
Ejemplo 117: racemato (6R,8S)/(6S,8R). Tiempo de retención: 3,4 minutos (Gemini NX 3u 50x4,6 mm). Espuma blanca.
EM PAI (m/e): 500,0 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7,19-7,13 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H).

45

Ejemplo 118

[1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina

50



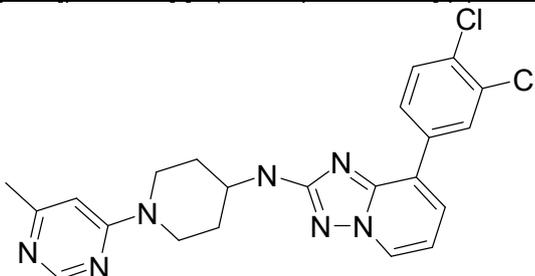
Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 430,0 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,35 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H).

10 Ejemplo 119

[8-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



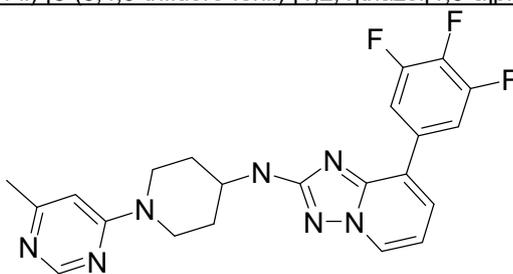
Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido.

EM PAI (m/e): 454,3/456,3 (100/78) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).

20 Ejemplo 120

[1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina

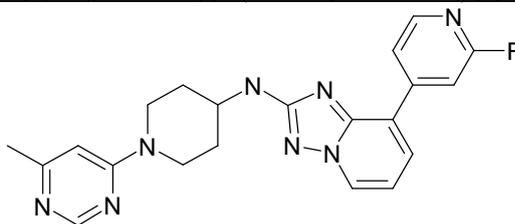


Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 440,3 (75) [(M+H)⁺].

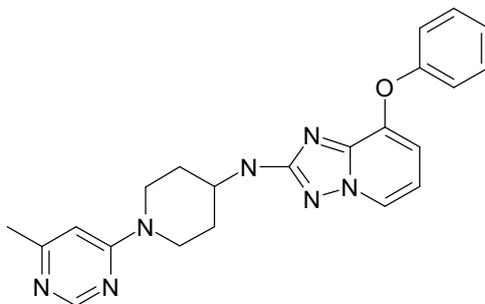
25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52-8,51 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 121

[8-(2-Fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

5 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 405,4 (59) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 122

[8-(2-Fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

15 a) 8-Fenoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina
Una mezcla de 8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (ver el Ejemplo 66b, 500 mg, 2,35 mmoles), fenol (442 mg, 4,69 mmoles), yoduro de cobre (I) (44,7 mg, 235 μmoles), ácido picolínico (57,8 mg, 469 μmoles) y fosfato potásico tribásico (1,49 g, 7,04 mmoles) en DMSO (10 ml) se calentó a 120°C. Tras 12 horas, se añadieron cantidades adicionales de fenol (442 mg, 4,69 mmoles), yoduro de cobre (I) (44,7 mg, 235 μmoles), ácido picolínico (57,8 mg, 469 μmoles) y fosfato potásico tribásico (1,49 g, 7,04 mmoles), y se agitó a 120°C durante 18 horas adicionales. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó el solvente. Se purificó el material crudo mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (200 mg, 38%).
EM PAI (m/e): 227,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,10-8,07 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,14-7,11 (2H), 6,78-6,67 (m, 2H), 4,53 (bs, 2H).

b) [8-(2-Fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

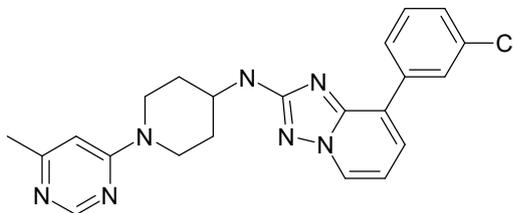
Una solución de 8-fenoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (80 mg, 354 μmoles),
1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b, 101 mg, 530 μmoles) e isopropóxido de titanio (IV) (302 mg, 314 μl, 1,06 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml)
se calentó a 85°C durante 12 horas. Se añadió isopróxido de titanio (IV) adicional (302 mg, 314 μl, 1,06 mmoles) y se agitó la mezcla a 85°C durante 8 horas adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a 50°C, se añadieron NaBH₄ (53,5 mg, 1,41 mmoles) y etanol (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante una hora. Se evaporó el solvente, se extrajo el residuo con solución 2 N de Na₂CO₃ y acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (27 mg, 19%).
EM PAI (m/e): 402,4 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,12

(m, 2H), 6,75-6,64 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 123

5

[8-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

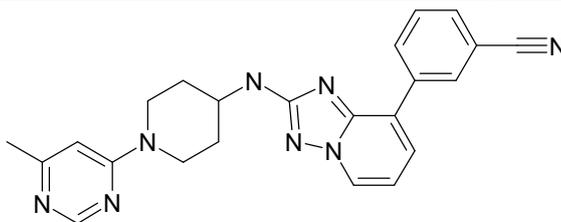


Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma naranja.

10 EM PAI (m/e): 420,3/422,3 (100/38) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H).

15 Ejemplo 124

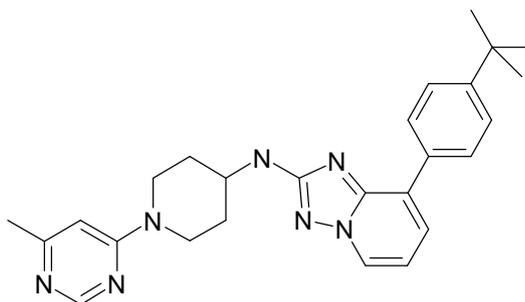
3-{2-[1-(6-Metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il}-benzonitrilo



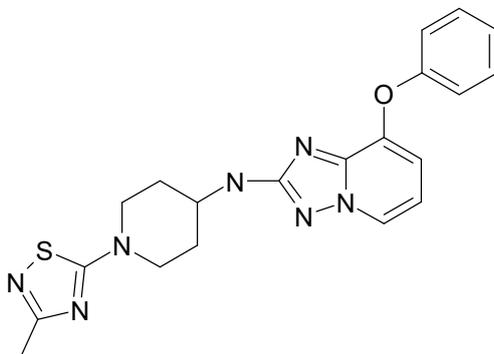
20 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma naranja.
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,37-8,36 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H).

25 Ejemplo 125

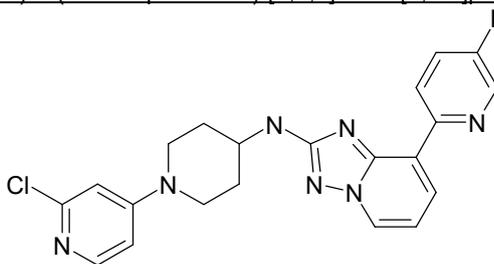
[8-(4-Terc-butil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



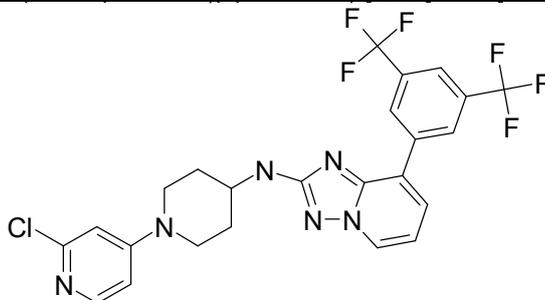
30 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma naranja.
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 3H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 135 (s, 9H).

Ejemplo 1261-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il)-(8-fenoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 122, utilizando 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 1c) en la etapa b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 408,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,10-8,08 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).
- 10

Ejemplo 127N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(5-fluoropiridín-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 66, utilizando dihidrocloruro de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina (ver el Ejemplo 169b) en la etapa e)). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 424,2/426,3 (100/27) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,93-8,87 (m, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,39-8,35 (m, 2H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 1288-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

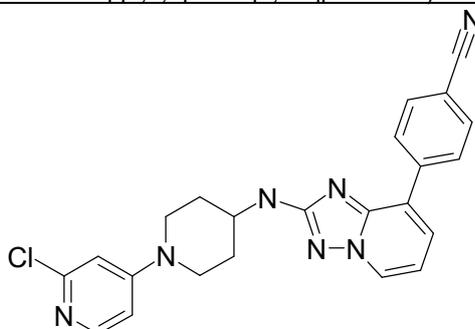
- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 127. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja.
EM PAI (m/e): 541,3/543,3 (100/39) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,56 (m, 2H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,66-7,64 (m,
- 30

1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 129

5

4-{2-[1-(2-Cloropiridín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il}benzonitrilo



Se preparó análogamente al Ejemplo 127. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

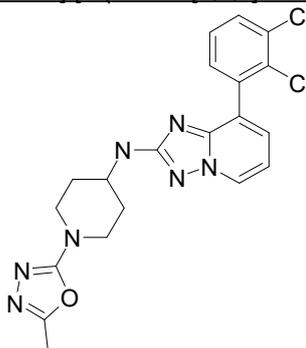
EM PAI (m/e): 430,3/432,3 (100/35) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,39-8,36 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 130

15

[8-(2,3-Dicloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

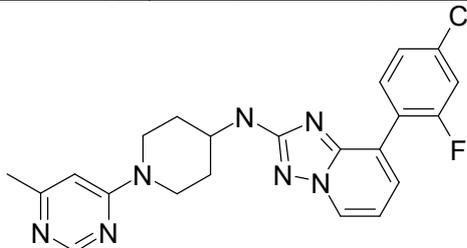
EM PAI (m/e): 444,2/446,1 (100/49) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,39-8,37 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 131

25

[8-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 438,2/440,3 (100/37) [(M+H)⁺].

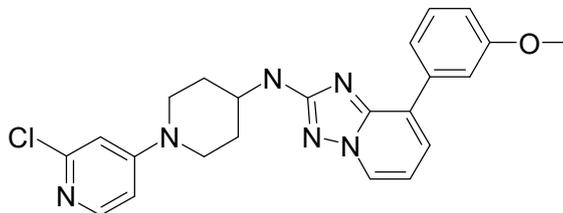
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,28-7,22

(m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 132

5

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

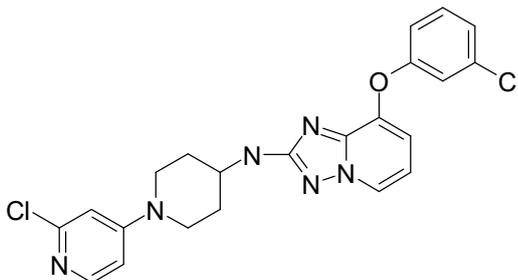


Se preparó análogamente al Ejemplo 127. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

10 EM PAI (m/e): 435,3/437,3 (100/31) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33-8,30 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H).

15 Ejemplo 133

8-(3-Clorofenoxi)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



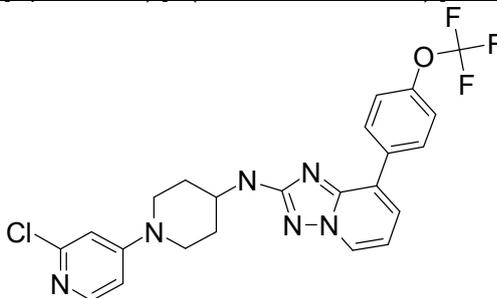
Preparado análogamente al Ejemplo 122, utilizando 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 232b) en la etapa b)). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.

20 EM PAI (m/e): 454,8 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,17-8,15 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

25

Ejemplo 134

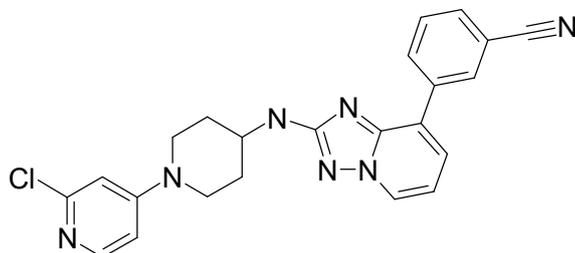
(2'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-[8-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina



30

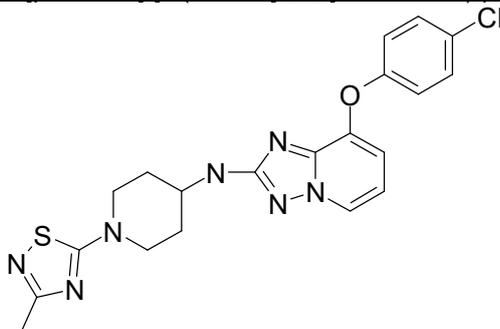
Se preparó análogamente al Ejemplo 127. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina.

35 EM PAI (m/e): 489,2/491,2 (100/42) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,33 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 1353-(2-(1-[2-Cloropiridín-4-il]piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo

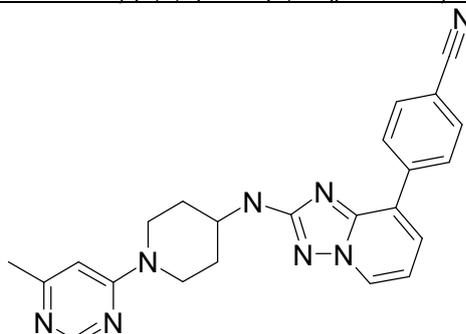
5 Se preparó análogamente al Ejemplo 127. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 430,3/432,4 (100/31) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,36 (m, 2H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 136[8-(4-Cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

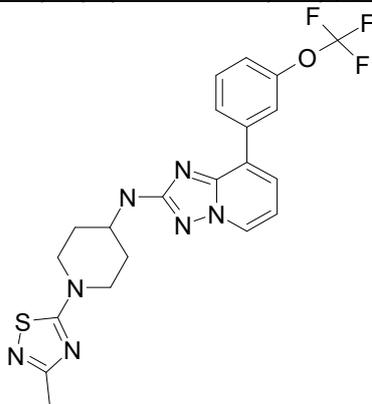
15 Se preparó análogamente al Ejemplo 126. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 442,3/444,2 (100/44) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,13-8,11 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 3H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H).

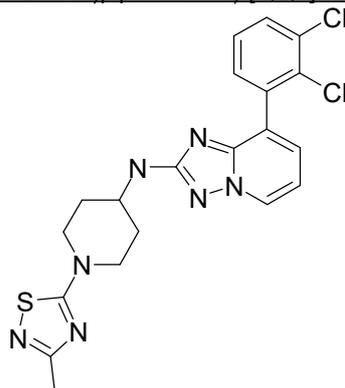
Ejemplo 1374-(2-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo

25 Se preparó análogamente al Ejemplo 94. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 411,2 (100) [(M+H)⁺].

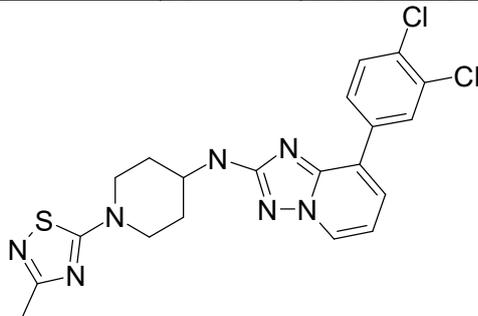
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 138N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
 EM PAI (m/e): 476,2 (56) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H).

10 Ejemplo 1398-(2,3-Diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
 EM PAI (m/e): 460,2/462,2/464,2 (100/71/13) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,39-8,37 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

20 Ejemplo 1408-(3,4-Diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

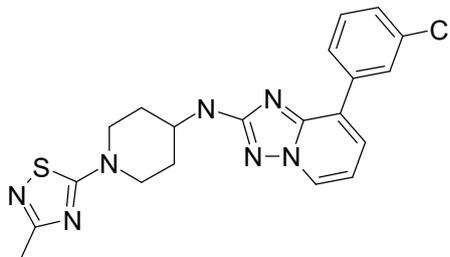
EM PAI (m/e): 460,3/462,2 (100/68) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H).

5

Ejemplo 141

8-(3-Clorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



10 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

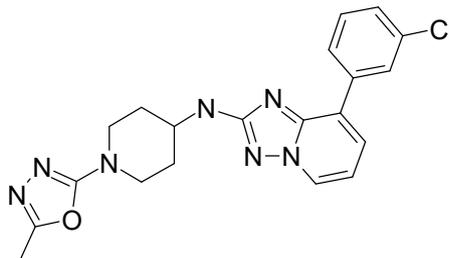
EM PAI (m/e): 426,2/428,3 (100/42) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,32 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

15

Ejemplo 142

[8-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



20 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido.

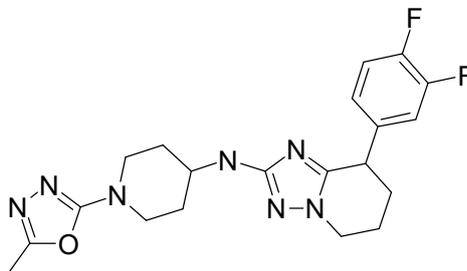
EM PAI (m/e): 410,2/412,3 (100/33) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,32 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,00-3,81 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H).

25

Ejemplo 143

[8-(3,4-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



30

a) 8-(3,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de 8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-c, 500 mg, 2,03 mmoles) en metanol (60 ml) y THF (30 ml) se añadieron magnesio (395 mg, 16,2 mmoles) y yodo (3 mg).

35 Tras 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió magnesio adicional (395 mg, 16,2 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 hora. Se añadió nuevamente magnesio adicional (148 mg, 6,09 mmoles) y se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el solvente, se disolvió el residuo en THF y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, MeOH al 0-15%/NH₃ (9:1) en diclorometano, 45 minutos). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (226 mg, 45%).

EM PAI (m/e): 251,3 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,16-7,07 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 5H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,20-1,86 (m, 3H).

10 b)[8-(3,4-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

Una solución de 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-ona (79,6 mg, 440 μmoles) y 8-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (110 mg, 440 μmoles) en tolueno (5 ml) y ácido acético (280 μl) se calentó bajo reflujo en una trampa de Dean-Stark.

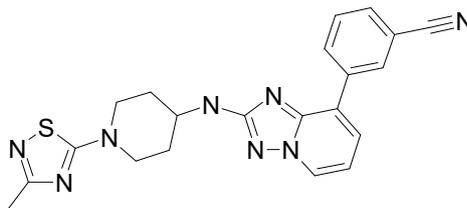
15 La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió etanol (3 ml), seguido de borohidruro sódico (66,5 mg, 61,9 μl, 1,76 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió borohidruro sódico adicional (66,5 mg, 61,9 μl, 1,76 mmoles) y se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, MeOH al 0-15% en diclorometano, 40 minutos). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (32,8 mg, 18%).

20 EM PAI (m/e): 416,3 (69) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,16-7,07 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 4H), -3,87-4,71 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 5H), 1,58-1,48 (m, 2H).

25 Ejemplo 144

3-(2-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo



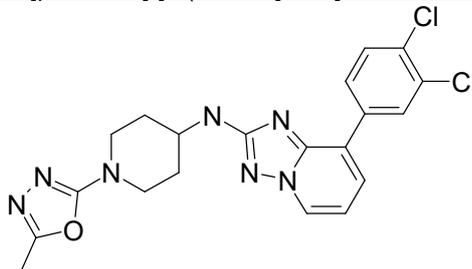
Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

30 EM PAI (m/e): 417,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,36 (m, 2H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H).

35 Ejemplo 145

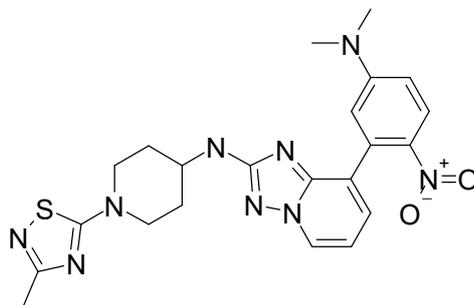
[8-(3,4-Dicloro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

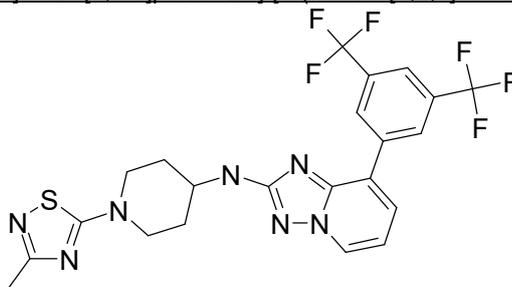
40 EM PAI (m/e): 444,3/446,2 (100/54) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,32 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H).

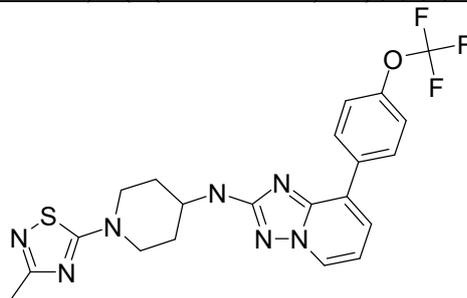
Ejemplo 146[8-(5-Dimetilamino-2-nitro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4)tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-amina

- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 480,3 (80) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33-8,31 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 3H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H).

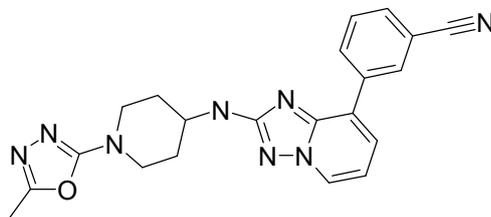
10

Ejemplo 147[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4)tiadiazol-5-il]-piperidín-4-il]-amina

- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 528,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,56 (s, 2H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H).

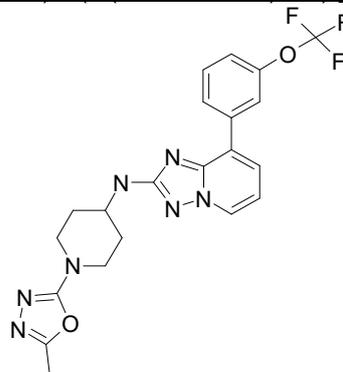
20 Ejemplo 148N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 476,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,32 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

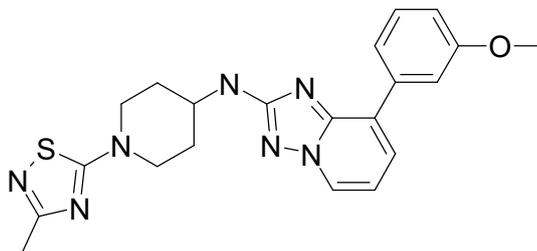
Ejemplo 1493-(2-(1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo

- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 401,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,36 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

10

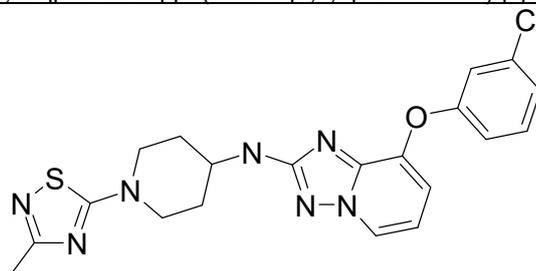
Ejemplo 150N-(1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 15 Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 460,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,01-3,84 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H).

20 Ejemplo 151[8-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 422,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,32-8,30 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 152

8-(3-Cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

5

a) 2-Bromo-8-(3-clorofenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina

10 Se disolvieron bromuro de cobre (II) (365 mg, 1,63 mmoles) y nitrito de terc-butilo (168 mg, 195 μ l, 1,63 mmoles) en acetonitrilo (8,0 ml) y se calentó a 60°C. Se añadió 8-(3-clorofenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 122a, 387 mg, 1,48 mmoles) en partes pequeñas, se calentó a 75°C y se agitó durante 2 horas.

15 Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, 0% a 100% de acetato de etilo en tolueno, 35 minutos). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido rojo pálido (142 mg, 30%).

EM PAI (m/e): 324,2/326,1 (77/100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,32 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H).

20 b) [8-(3-Cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

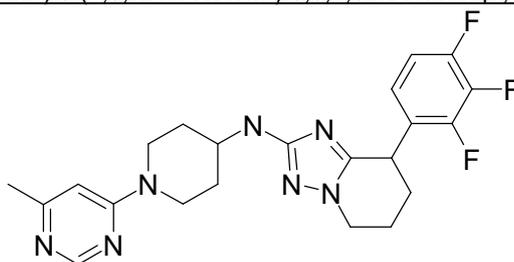
Preparado análogamente al Ejemplo 66f, utilizando 2-bromo-8-(3-clorofenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 442,3/444,3 (100/40) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,17-8,14 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 153

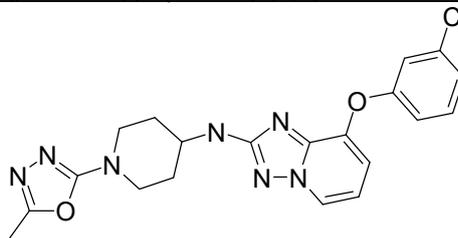
30

N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 143, utilizando 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

35 EM PAI (m/e): 444,3 (64) [(M+H)⁺].

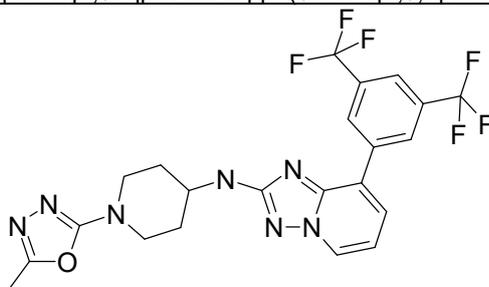
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 154[8-(3-Cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

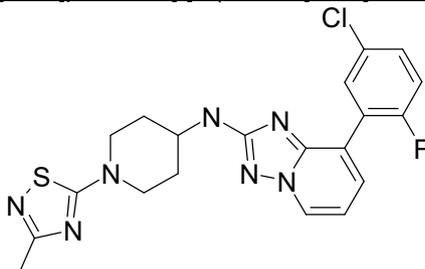
- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 66f, utilizando 2-bromo-8-(3-clorofenoxi)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (ver el Ejemplo 152a) y 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-ilamina (ver el Ejemplo 40b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo.
EM PAI (m/e): 426,1 (59) [(M+H)⁺].
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,16-8,14 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 155

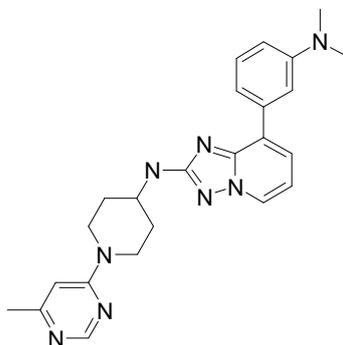
- 15 [8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



- Se preparó análogamente al Ejemplo 85. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 512,4 (100) [(M+H)⁺].
20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,57 (m, 2H), 8,40-8,39 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,03-3,85 (m, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 156[8-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

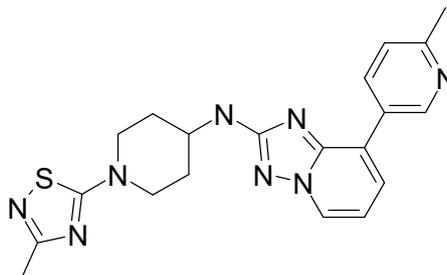
- 25 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 444,3/446,2 (100/27) [(M+H)⁺].
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37-8,34 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 157[8-(3-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b) y 8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 66a-c). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 429,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H).

Ejemplo 158

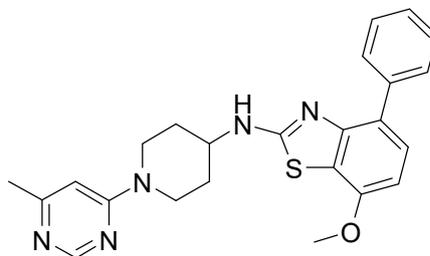
- 15 N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(6-metilpiridín-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina



- Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
EM PAI (m/e): 407,4 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,01-9,00 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 159

- 25 7-Metoxi-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-4-fenilbenzo[d]tiazol-2-ilamina

a) 2-Cloro-7-metoxi-4-fenilbenzo[d]tiazol

- 30 Una solución de cloruro de cobre (II) (78,7 mg, 585 μmoles) y nitrito de terc-butilo (67,1 mg, 77,6 μl, 585 μmoles) disuelto en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 60°C. Se añadió 7-metoxi-4-fenilbenzo[d]tiazol-2-ilamina (100 mg, 390 μmoles) en partes pequeñas. Tras completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante tres horas. Se

enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con éter dietílico. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron los solventes bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (100 mg, al 93%).

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,72 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).

5

b) 7-Metoxi-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-4-fenilbenzof]tiazol-2-amina

10

Una solución de 2-cloro-7-metoxi-4-fenilbenzo[d]tiazol (100 mg, 363 μmoles), dihidrocloruro de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina (115 mg, 435 μmoles) y base de Hunig (187 mg, 253 μl, 1,45 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 160°C en un horno de microondas durante 30 minutos. Se añadió N-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) y la reacción se calentó a 200°C en un horno de microondas durante 2 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se evaporó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol 9:1 (v/v) como eluyente, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (40 mg, 25%).

15

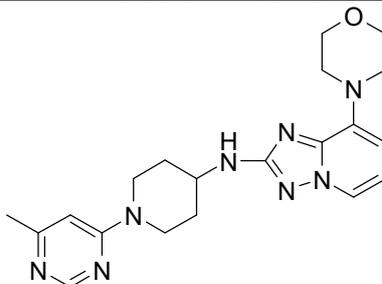
EM PAI (m/e): 432,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 4,31 (br d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (br d, 2H), 1,50 (m, 2H).

20

Ejemplo 160

N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-morfolino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



25

a) 4-(2-Nitropiridín-3-il)morfolina

A una solución de 3-bromo-2-nitropiridina (207 mg, 1 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno, morfolina (95,8 mg, 95,8 μl, 1,1 mmoles), yoduro de tetrabutylamonio (18,5 mg, 50,0 μmoles) y carbonato potásico (152 mg, 1,1 mmoles). Se agitó la reacción a 80°C durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (57 mg, 27%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo 4:1 a 1:1 (v/v) como eluyente.

30

35

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 3,67 (t, 4H), 3,00 (t, 4H).

b) 3-Morfolinopiridín-2-amina

A una solución de 4-(2-nitropiridín-3-il)morfolina (155 mg, 741 μmoles) en acetato de etilo se añadió Pd/C al 10% (15,5 mg, 146 μmoles) y la reacción se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido violeta (128 mg, 96%).

40

EM PAI (m/e): 180,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,66 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,59 (br s, 2H), 3,75 (t, 4H), 2,79 (t, 4H).

45

c) 8-Morfolín-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina Preparado análogamente al Ejemplo 1e-f), partiendo de

3-morfolinopiridín-2-amina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (rendimiento: 85% en 2 etapas).

50

EM PAI (m/e): 220,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,10 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,92 (br s, 2H), 3,77 (t, 4H), 3,38 (t, 4H).

d) N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-morfolino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

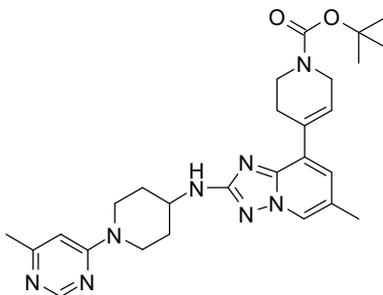
Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 8-morfolín-4-il-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 1-(6-metilpirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento: 34%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 395,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 4,27 (br d, 2H), 3,77 (br s, 5H), 3,39 (br s, 4H), 3,10 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (br d, 2H), 1,42 (br q, 2H).

Ejemplo 161

4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



a) 8-Bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina

Preparado análogamente al Ejemplo 1e-f, partiendo de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina. El producto crudo se purificó mediante cristalización a partir de EtOAc caliente. La mayor parte del producto no era soluble y precipitó durante el tratamiento final. Este material se separó mediante filtración, se lavó con agua y CH₂Cl₂, se secó y se agrupó con el otro material. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento: 73% en 2 etapas).

EM PAI (m/e): 227, 1/229,2 (100/84) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,43 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,13 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H).

b) 4-(2-Amino-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 8-bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (1,14 g, 5 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,39 g, 7,5 mmoles), compuesto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano (204 mg, 250 μmoles) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 N, 12,5 ml, 25 mmoles) en dioxano (50 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título tras agitar con éter dietílico, filtración y secado, en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (1,54 g, 93%). EM PAI (m/e): 330,1 (100) [(M+H)⁺], 274,1 (87), 230,3 (23), 201,3 (20).

c) 4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Preparado análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 4-(2-amino-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 32%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 505,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37 (s, 2H), 7,26 (br s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,28 (br d, 2H), 4,07 (br s, 2H), 3,79 (br m, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,57 (br s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (br d, 2H), 1,43 (br s, 11 H).

Ejemplo 162

8-Ciclohexenil-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5

a) 8-Ciclohexenil-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 160b, partiendo de 8-bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (rendimiento: 63%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.
EM PAI (m/e): 229,3 (100) [(M+H)⁺].

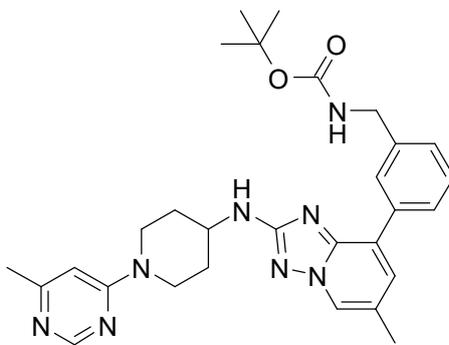
15

b) 8-Ciclohexenil-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 8-ciclohexenil-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y 1-(6-metilpirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido viscoso amarillo (rendimiento: 17%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.
EM PAI (m/e): 404,6 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,43 – 4,29 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,54 (br s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,45 – 1,78 (m, 6H).

Ejemplo 163

25

3-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo

30

a) Terc-butil éster de ácido [3-(2-amino-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-bencil]-carbámico

Preparado análogamente al Ejemplo 160b, partiendo de 8-bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y ácido 3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (rendimiento: 99%) tras la precipitación a partir de éter dietílico.
EM PAI (m/e): 354,4 (80) [(M+H)⁺], 298,4 (100), 237,2 (99).

35

b) 3-(2-Bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo

Una solución de bromuro de cobre (II) (213 mg, 955 μmoles) y nitrito de terc-butilo (109 mg, 127 μl, 955 μmoles) disuelto en acetonitrilo (3,2 ml) se calentó a 60°C. Se añadió 3-(2-amino-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo (225 mg, 637 μmoles) en partes pequeñas. Tras completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 75°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraon y se

40

evaporaron los solventes bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (114 mg, 43%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano hasta una mezcla de heptano/acetato de etilo 1:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 417,2/ 419,1 (75/87) [(M+H)⁺], 361,1/ 363,0 (94/100).

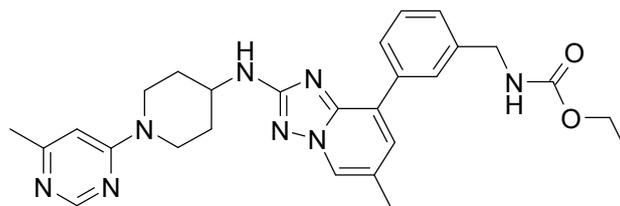
5 c) 3-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo

10 Una solución de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina (52,5 mg, 273 μmoles), 3-(2-bromo-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo (114 mg, 273 μmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (12,6 mg, 21,9 μmoles), compuesto tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0)-cloroformo (11,3 mg, 10,9 μmoles) y fenóxido sódico (50,1 mg, 410 μmoles) en dioxano (3 ml) se desgasificó tres veces y se hizo reaccionar a 140°C bajo una atmósfera de nitrógeno en un horno de microondas durante 1 hora. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (46 mg, 32%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno hasta una mezcla de cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

15 EM PAI (m/e): 529,3 (100) [(M+H)⁺].
 20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (br d, 2H), 1,70 – 1,46 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 164

3-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de etilo



25 a) Dihidrocloruro de 8-(3-(aminometil)fenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

30 A una solución de 3-(6-metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo (46 mg, 87,0 μmoles) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en éter (500 μl). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se decantó el solvente y se digirió el residuo con éter dietílico tres veces. Se secó el compuesto del título bajo presión reducida y se obtuvo en forma de un sólido amarillo (39 mg, 89%).
 35 EM PAI (m/e): 429,3 (100) [(M+H)⁺], 412,4 (57).

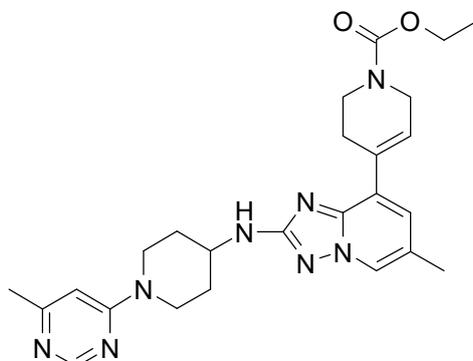
b) 3-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)bencilcarbamato de etilo

40 A una suspensión de dihidrocloruro de 8-(3-(aminometil)fenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (37 mg, 73,8 μmoles) en diclorometano (0,75 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (38,1 mg, 51,5 μl, 295 μmoles). A la solución amarilla resultante se añadió clorofornato de etilo (8,99 mg, 7,89 μl, 81,2 μmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (35 mg, 95%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno hasta una mezcla de cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

45 EM PAI (m/e): 501,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,08 (br m, 1H), 4,53 (br d, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,32 (br d, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (br d, 2H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 165

4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de etilo



5

a) 6-Metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 164a, partiendo de 4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Debido a que el producto no precipitó de la reacción, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La capa acuosa se basificó con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo 4 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (194 mg, 77%).
EM PAI (m/e): 405,5 (53) [(M+H)⁺], 376,4 (100).

15

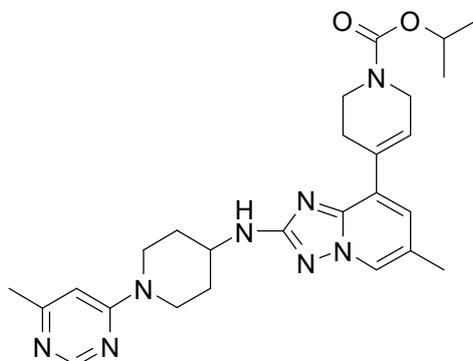
b) 4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de etilo

Preparado análogamente al Ejemplo 164b, partiendo de 6-Metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y cloroformato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 36%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a una mezcla de cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 477,3 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,41 (br d, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,64 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (br d, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 5H).

30 Ejemplo 166

4-(6-Metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de isopropilo



Preparado análogamente al Ejemplo 164b, partiendo de 6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y cloroformato de isopropilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 32%) tras la

35

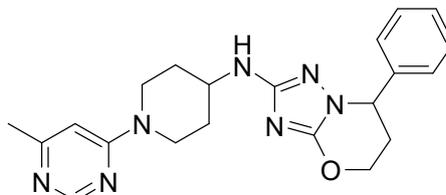
cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a una mezcla de cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 491,3 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,97 (sept, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,31 (br d, 2H), 4,21 (br s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (br d, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 167

10 N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-7- fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazín-2-amina



a) (3-Bromo-3-fenilpropoxi)(terc-butil)dimetilsilano

15 Una suspensión de terc-butildimetil(3-fenilpropoxi)silano (2,22 g, 8,86 mmoles), N-bromosuccinimida (1,58 g, 8,86 mmoles) y peróxido de benzoilo (66,4 mg, 266 μmoles) en tetracloruro de carbono (17,8 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se filtró la reacción, se lavó el precipitado con tetracloruro de carbono y se evaporó el solvente. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,63 g, 55%) tras la

20 cromatografía de columna en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 19:1 (v/v) como eluyente.
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 – 7,26 (m, 5H), 5,42 (dd, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

25 b) 5-Bromo-1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpropil)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol

Una solución de (3-bromo-3-fenilpropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (934 mg, 2,84 mmoles) en acetonitrilo (27 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno con yoduro sódico (425 mg, 2,84 mmoles) durante 15 minutos. Se añadió carbonato potásico (560 mg, 4,05 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C. A esta temperatura, se

30 disolvió el 5-bromo-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (532 mg, 2,7 mmoles) en acetonitrilo (5,3 ml) durante 30 minutos. Se agitó la reacción durante 2 horas a 85°C. Se añadió agua y se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro (510 mg, 42%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a heptano/acetato de etilo 4:1 (v/v) como eluyente.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 – 7,36 (m, 5H), 5,91 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

c) 2-Nitro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazina

40 A una solución de 5-bromo-1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenilpropil)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (510 mg, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano (11,6 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, una solución 1 M de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano (3,47 ml, 3,47 mmoles). La suspensión amarilla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y solución hipersalina, se

45 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (174 mg, 61%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo 4:1 a 1:1 (v/v) como eluyente.
EM PAI (m/e): 247,2 (100) [(M+H)⁺], 264,1 (36).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 – 7,38 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 5,61 (t, 1H), 4,56 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

d) 7-Fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazín-2-ilamina

55 A una solución de 2-nitro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazina (174 mg, 707 μmoles) en acetato de etilo (7 ml) se añadió Pd al 10% sobre carbono (17,4 mg, 164 μmoles). La reacción se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó mediante filtración y se lavó con

acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (143,3 mg, 94%) tras agitar con éter dietílico.

EM PAI (m/e): 217,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 5,15 (br s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

e) N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-7- fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazín-2-amina

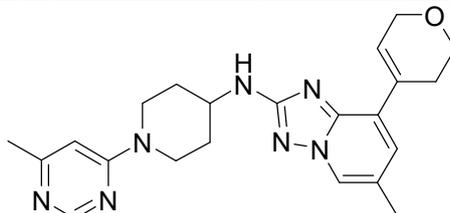
Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 7-fenil-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,3]oxazín-2-amina y 1-(6-metilpirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 17%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 392,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,44 – 4,20 (m, 4H), 3,97 (br d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 3H), 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 168

8-(3,6-Dihidro-2H-pirán-4-il)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) 8-(3,6-Dihidro-2H-pirán-4-il)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 160b, partiendo de 8-bromo-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 2-(3,6-dihidro-2H-pirán-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (rendimiento: 55%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

EM PAI (m/e): 231,2 (50) [(M+H)⁺], 201,2 (100) [(M-CH₂CO+H)⁺].

b) 8-(3,6-Dihidro-2H-pirán-4-il)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

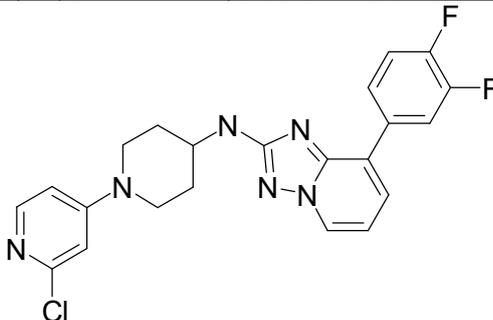
Preparada análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 8-(3,6-dihidro-2H-pirán-4-il)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina y 1-(6-metilpirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 5%) tras cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 406,5 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,42 (br s, 2H), 4,34 (br d, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (br d, 2H), 1,52 (br d, 2H).

Ejemplo 169

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) 1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo

A una mezcla de 2-cloro-4-fluoropiridina (1,00 g, 7,60 mmoles) y Boc-4-aminopiperidina (1,98 g, 9,09 mmoles) en NMP (10 ml) se añadió DIPEA (1,86 ml, 10,6 mmoles). Se burbujeó argón a través de la solución turbia durante 5 minutos antes de calentar la mezcla de reacción en el horno microondas durante 2 x 30 minutos a 150°C. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 0-50% en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,47 g, 62%) en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 312,1 [(M+H)⁺].

b) Dihidrocloruro de 1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina

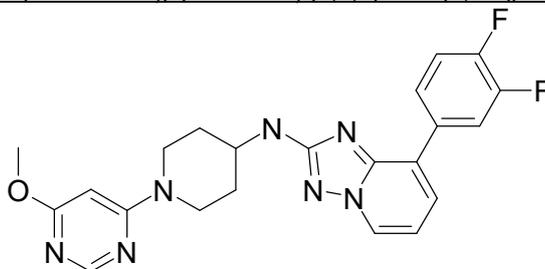
A una solución de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,00 g, 3,21 mmoles) en diclorometano (16 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 8,02 ml, 16,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 18 horas. A continuación, se separó la mezcla mediante filtración y el precipitado blanco se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (913 mg, 99%) en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 212,1/214,1 [(M+H)⁺].

c) N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Una suspensión de dihidrocloruro de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina (142 mg, 0,50 mmoles) en diclorometano se lavó con NaOH 2 N, la capa acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo "base libre" se disolvió en dioxano (4ml), se añadieron 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-d) (170 mg, 0,55 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (23 mg, 8% molar), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (21 mg, 4% molar) y fenóxido sódico (87 mg, 0,75 mmoles), se burbujeó Ar a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y después se irradió a 130°C en el horno microondas durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (sílice-NH₂, 20 g, acetato de etilo al 0-100% en heptano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (103 mg, 47%).

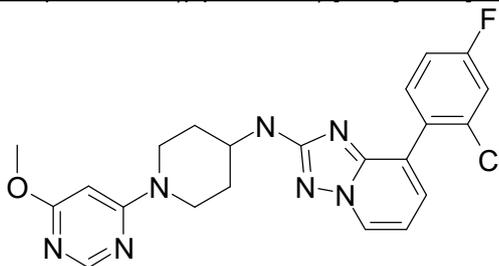
EM PAI (m/e): 232,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1708-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina (122 mg, 0,43 mmoles) en lugar de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (90 mg, 47%).

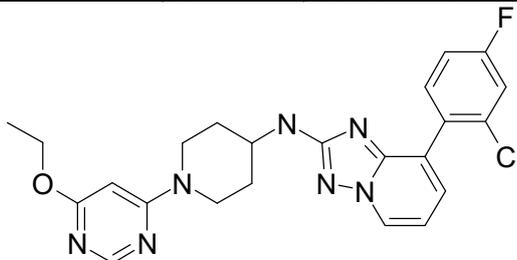
EM PAI (m/e): 438,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1718-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

45

Preparado análogamente al Ejemplo 170, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (180 mg, 0,55 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (71 mg, 31%). EM PAI (m/e): 454,2 [(M+H)⁺].

5

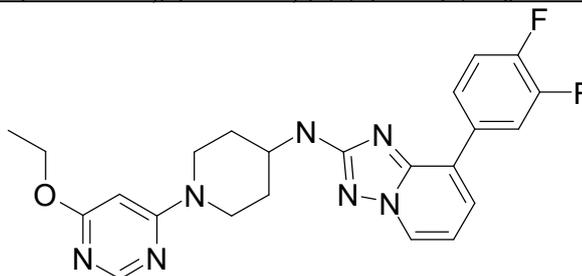
Ejemplo 1728-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 171, utilizando 1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina (100 mg, 0,34 mmoles) en lugar de 1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (78 mg, 49%).

EM PAI (m/e): 468,3/470,3 [(M+H)⁺].

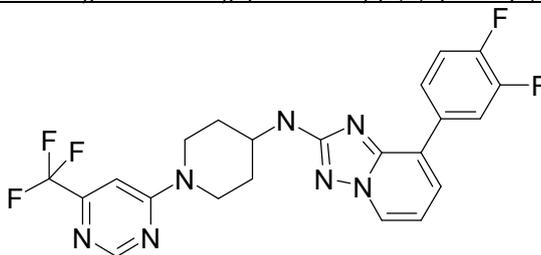
15

Ejemplo 1738-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 172, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (116 mg, 0,37 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (71 mg, 46%).

EM PAI (m/e): 452,2 [(M+H)⁺].

25 Ejemplo 1748-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina30 a) 1-(6-Trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo

A una mezcla de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina (0,82 g, 4,49 mmoles) y Boc-4-aminopiperidina (1,17 g, 5,84 mmoles) en NMP (5,7 ml) se añadió DIPEA (1,10 ml, 6,29 mmoles), y tras 30 minutos, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 70 g, acetato de etilo al 0-50% en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,43 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

35

EM PAI (m/e): 347,2 [(M+H)⁺].

b) Dihidrocloruro de 1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-amina

5 A una solución de 1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,42 g, 4,1 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 10,2 ml, 20,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla y el precipitado blanco se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,27 g, 97%) en forma de un sólido blanco.

EM PAI (m/e): 247,2 [(M+H)⁺].

10

c) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-(trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 173, utilizando dihidrocloruro de 1-(6-(trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-amina (116 mg, 0,37 mmoles) en lugar de 1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (93 mg, 49%).

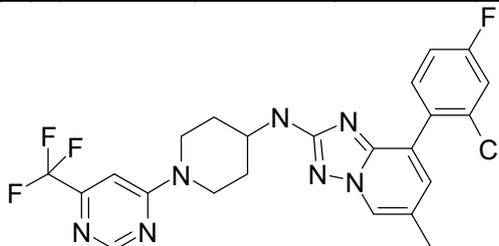
EM PAI (m/e): 476,2 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 175

20

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-(trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



Preparado análogamente al Ejemplo 174c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (150 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (103 mg, 51%).

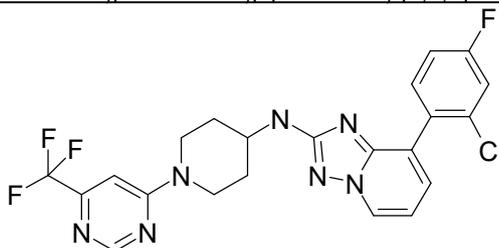
EM PAI (m/e): 506,2/508,3 [(M+H)⁺].

25

Ejemplo 176

30

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



Preparado análogamente al Ejemplo 174c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (144 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (88 mg, 45%).

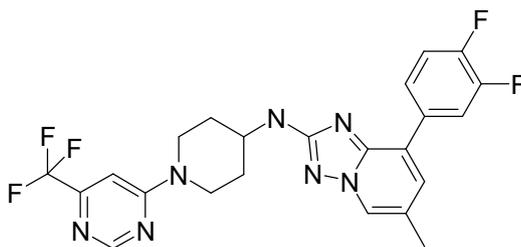
EM PAI (m/e): m/e = 492,2/494,2 [(M+H)⁺].

35

Ejemplo 177

40

8-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

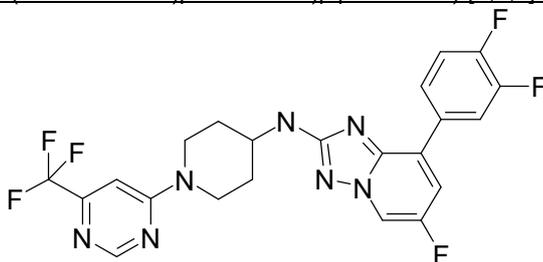


Preparado análogamente al Ejemplo 174c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (143 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (89 mg, 46%).
EM PAI (m/e): m/e = 490,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 178

- 10 8-(3,4-Difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

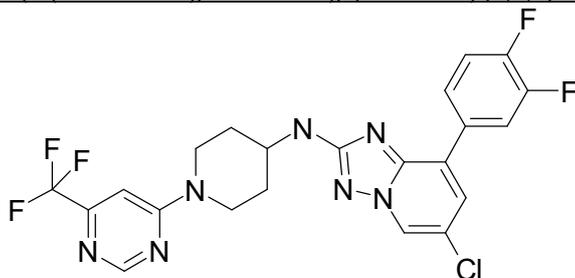


Preparado análogamente al Ejemplo 174c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (144 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (50 mg, 25%).
EM PAI (m/e): m/e = 494,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 179

- 20 6-Cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6(trifluorometil)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

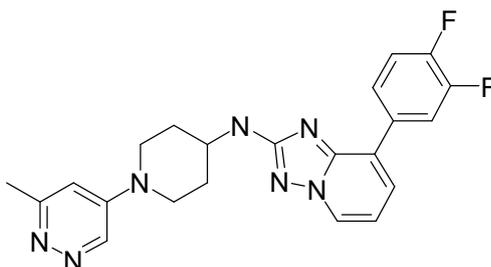


Preparado análogamente al Ejemplo 174c, utilizando 2-bromo-6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (152 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (63 mg, 31%).
EM PAI (m/e): 510,3/512,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 180

- 30 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) 1-(6-Metilpiridazín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo

5 A una mezcla de 5-cloro-3-metilpiridazina (1,3 g, 10,1 mmoles) y Boc-4-aminopiperidina (2,63 g, 13,1 mmoles) en NMP (13 ml) se añadió DIPEA (2,47 ml, 14,2 mmoles). Se burbujeó argón a través de la solución turbia durante 5 minutos antes de calentar la mezcla de reacción en el horno microondas durante 30 minutos a 150°C. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 50-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (2,18 g, 74%) en forma de un sólido blanquecino.
 10 EM PAI (m/e): 293,2 [(M+H)⁺].

b) Dihidrocloreuro de 1-(6-Metilpiridazín-4-il)piperidín-4-amina

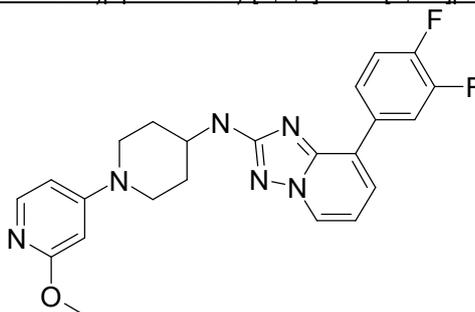
15 A una solución de 1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo (2,14 g, 7,32 mmoles) en diclorometano (36 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 18,3 ml, 36,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtró la mezcla y el precipitado blanco se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (2,35g, 82%) en forma de un sólido blanco.
 20 EM PAI (m/e): 193,2 [(M+H)⁺].

c) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 173, utilizando dihidrocloreuro de
 25 1-(6-metilpiridazín-4-il)pirimidín-4-il)piperidín-4-amina (14 mg, 0,053 mmoles) en lugar de
 1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina.
 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (10 mg, 45%).
 EM PAI (m/e): 422,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 181

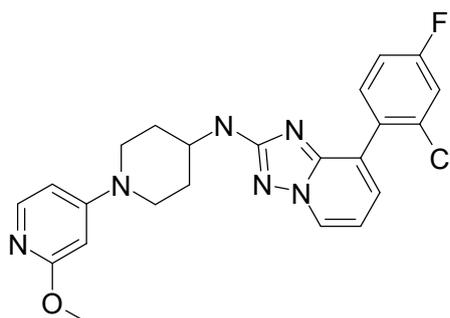
30 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



Preparado análogamente al Ejemplo 173, utilizando dihidrocloreuro de 1-(2-metoxipiridín-4-amina (101 mg, 0,36
 35 mmoles) en lugar de 1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina.
 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (66 mg, 42%).
 EM PAI (m/e): 437,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 182

40 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



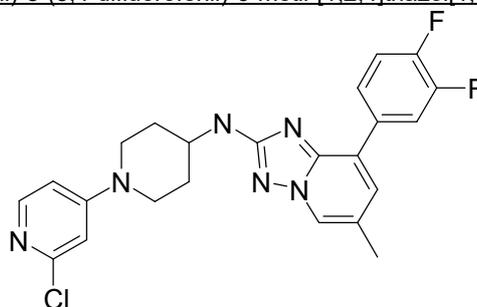
Preparado análogamente al Ejemplo 181, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (129 mg, 0,4 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (57 mg, 35%).

5 EM PAI (m/e): 453,2/455,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 183

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



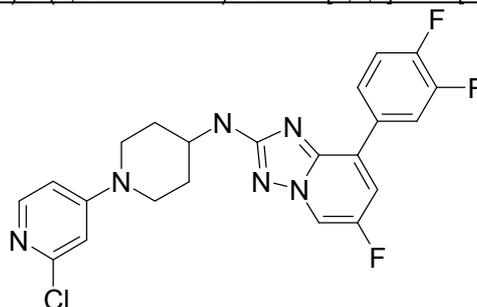
10 Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (143 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (73 mg, 40%).

15 EM PAI (m/e): 455,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 184

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



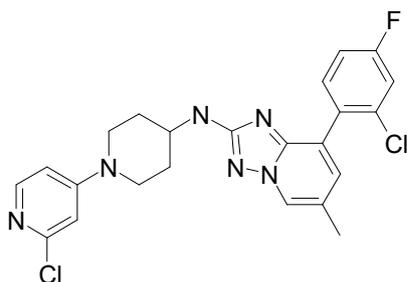
20 Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (145 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (36 mg, 20%).

EM PAI (m/e): 459,2/461,2 [(M+H)⁺].

25 Ejemplo 185

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

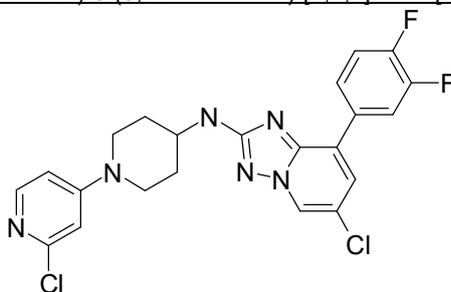


Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (150 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (82 mg, 43%).
EM PAI (m/e): 471,4/473,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 186

10 6-Cloro-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

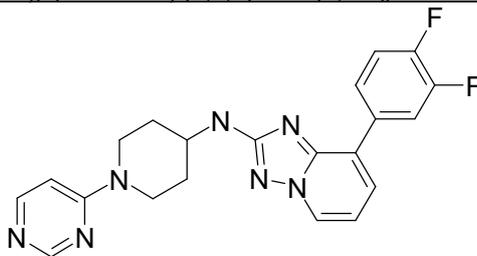


Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 2-bromo-6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (152 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (25 mg, 13%).
EM PAI (m/e): 475,1/477,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 187

8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



20 a) 1-(Pirimidín-4-il)piperidín-4-amina
A una solución de terc-butil éster de ácido (1-pirimidín-4-il-piperidín-4-il)-carbámico (1,00 g, 3,59 mmoles) en diclorometano (16 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 8,98 ml, 18,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se diluyó la mezcla con NaOH (2 N) a 0°C y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos agrupados seguidamente se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, proporcionando el compuesto del título (511 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 179,2 [(M+H)⁺].

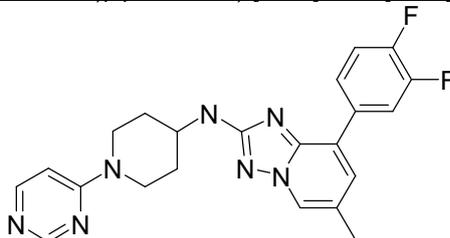
30 b) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-amina (71 mg, 0,4 mmoles) en lugar de dihidrocloruro de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina.
35 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (63 mg, 39%).

EM PAI (m/e): 408,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 188

5 8-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

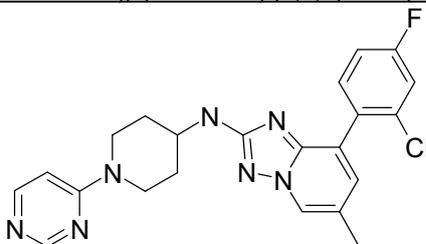


Preparado análogamente al Ejemplo 187c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (130 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

10 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (60 mg, 36%).
EM PAI (m/e): 422,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 189

15 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

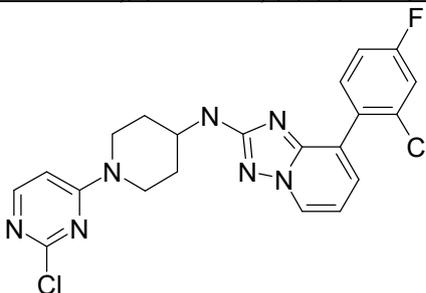


Preparado análogamente al Ejemplo 187c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (136 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (63 mg, 36%).
EM PAI (m/e): 438,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 190

25 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) Dihidrocloreto de 1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-amina

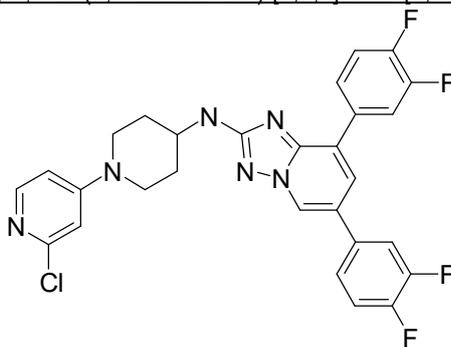
30 A una solución de terc-butil éster de ácido 1-(2-cloro-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il)-carbámico (1,00 g, 3,20 mmoles) en diclorometano (18 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 8,0 ml, 16,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se filtró la mezcla y el precipitado blanco se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (0,95 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

35 EM PAI (m/e): 213,1/215,4 [(M+H)⁺].

b) 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

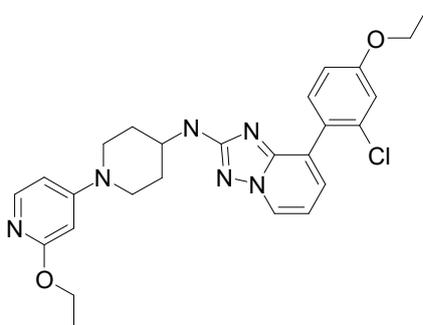
Preparado análogamente al Ejemplo 171, utilizando dihidrocloruro de 1-(2-cloropirimidín-4-amina) (286 mg, 1,0 mmol) en lugar de 1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-amina.

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (133 mg, 29%).
EM PAI (m/e): 458,3/460,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 19110 N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6,8-bis(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 2-bromo-6,8-bis(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (186 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

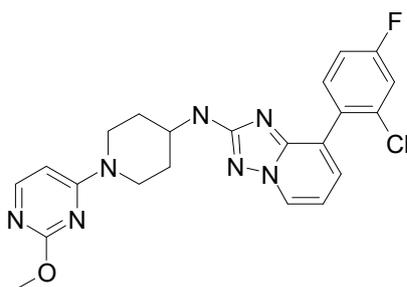
- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (24 mg, 11%).
EM PAI (m/e): 553,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 19220 8-(2-Cloro-4-etoxifenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

25 A una solución de 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 58) (46 mg, 0,10 mmoles) en EtOH (1 ml) se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 56 μ l, 0,15 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón en un tubo sellado a 60°C durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se calentó en el horno microondas a 150°C durante 45 minutos y después se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 56 μ l, 0,15 mmoles) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos adicionales en el horno microondas. A continuación, se evaporó la mezcla y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 0-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 35%) en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 493,3/495,4 [(M+H)⁺].

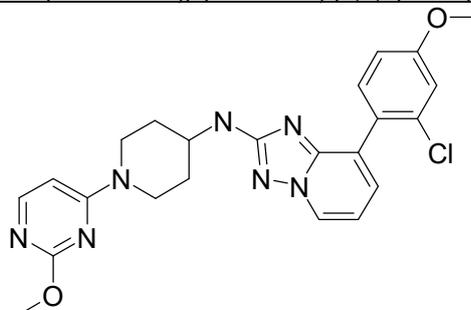
Ejemplo 19335 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



5 A una solución de 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 190b) (71 mg, 0,155 mmoles) en MeOH (1,5 ml) se añadió solución de metóxido sódico (al 30% en MeOH, 35 mg, 0,186 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado bajo argón a 60°C durante 18 horas y después se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. A continuación, se evaporó la mezcla. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (33 mg, 47%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM PAI (m/e): 454,3/456,2 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 194

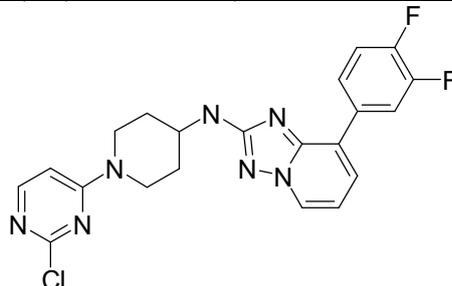
8-(2-Cloro-4-metoxifenil)-N-(1-(2-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



15 A una solución de 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 190b) (71 mg, 0,155 mmoles) en MeOH (1,5 ml) se añadió solución de metóxido sódico (al 30% en MeOH, 35 mg, 0,186 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado bajo argón a 60°C durante 18 horas y después se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. A continuación, se evaporó la mezcla. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (5 mg, 7%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM PAI (m/e): 466,3/468,3 [(M+H)⁺].

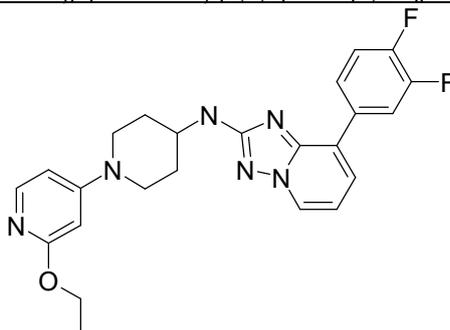
20 Ejemplo 195

N-(1-(2-Cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



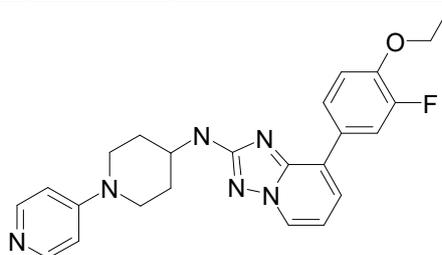
25 Preparado análogamente al Ejemplo 190b, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (311 mg, 1,0 mmol) en lugar de 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (149 mg, 34%). EM PAI (m/e): 442,2/444,3 [(M+H)⁺].

30 Ejemplo 196

8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 169c) (88 mg, 0,20 mmoles) en EtOH (1 ml) se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 75 μ l, 0,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. Nuevamente se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 75 μ l, 0,2 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 150°C durante 30 minutos adicionales. A continuación, se evaporó la mezcla. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, metanol al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (3 mg, 3%) en forma de una goma incolora.

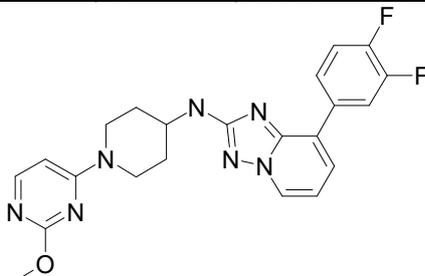
EM PAI (m/e): 451,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1978-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-N-(1-(piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 169c) (88 mg, 0,20 mmoles) en EtOH (1 ml) se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 75 μ l, 0,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos y después se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 75 μ l, 0,2 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 150°C durante 30 minutos adicionales. A continuación, se evaporó la mezcla.

La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, metanol al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (7 mg, 8%) en forma de una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 433,5 [(M+H)⁺].

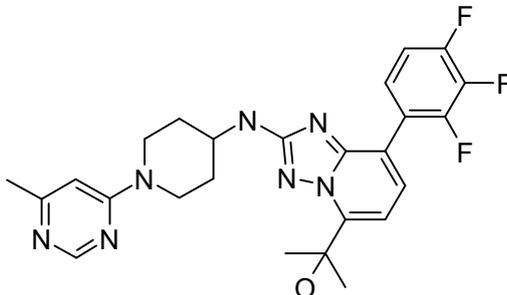
Ejemplo 1988-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 195) (88 mg, 0,155 mmoles) en MeOH (2,0 ml) se añadió solución de metóxido sódico (al 30% en MeOH, 41 μ l, 0,22 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en el horno microondas a 120°C durante 2 horas. A continuación, se evaporó la mezcla. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, metanol al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (71 mg, 81%) en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 438,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 199

5 2-{8-(3,4-Difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol

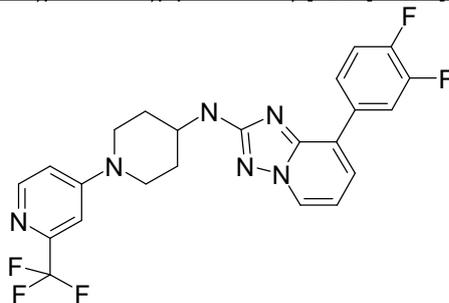


Se preparó análogamente al Ejemplo 49. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 498,0 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo 200

8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



15

a) 1-(2-Trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo

A una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina (356 mg, 1,3 mmoles) y Boc-4-aminopiperidina (340 mg, 1,7 mmoles) en NMP (2,6 ml) se añadió DIPEA (319 μ l, 1,83 mmoles). Se burbujeó argón a través de la solución turbia durante 5 minutos antes de calentar la mezcla de reacción en el horno microondas durante 3 x 30 minutos a 150°C. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 0-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (343 mg, 76%) en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 346,2 [(M+H)⁺].

25

b) 1-(2-Trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-amina

A una solución de 1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo (314 mg, 0,91 mmoles) en diclorometano (4,5 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 2,27 ml, 4,55 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se filtró la mezcla y se lavó el precipitado blanco con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (201 mg, 90% en forma de un sólido blanquecino).
EM PAI (m/e): 246,2 [(M+H)⁺].

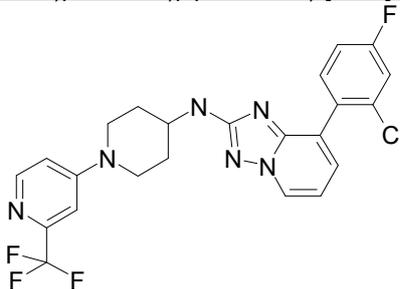
30

35 c) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

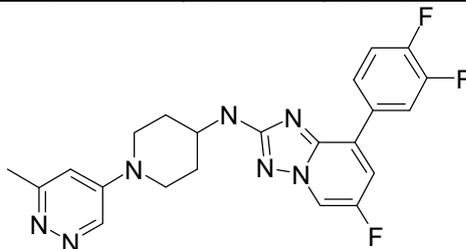
Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando 1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-amina (70 mg, 0,29 mmoles) en lugar de dihidrocloruro de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (72 mg, 53%).
EM PAI (m/e): 475,2 [(M+H)⁺].

40

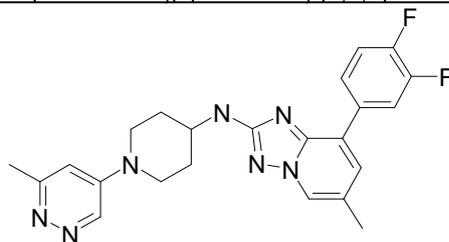
Ejemplo 201

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (93 mg, 0,29 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (78 mg, 56%). EM PAI (m/e): 491,2 [(M+H)⁺].

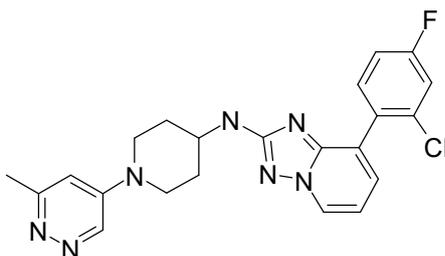
10 Ejemplo 2028-(3,4-Difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 180c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (145 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (87 mg, 45%). EM PAI (m/e): 440,3 [(M+H)⁺].

20 Ejemplo 2038-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 180c, utilizando 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (143 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (96 mg, 50%). EM PAI (m/e): 436,3 [(M+H)⁺].

30 Ejemplo 2048-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

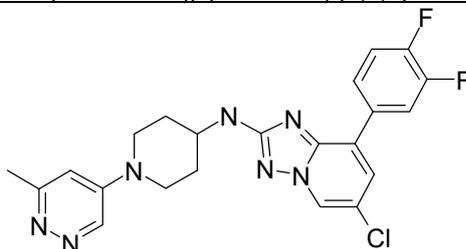


Preparado análogamente al Ejemplo 180c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (144 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (73 mg, 38%).
EM PAI (m/e): 438,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 205

- 10 6-Cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-(metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

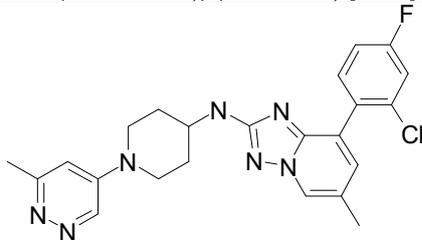


Preparado análogamente al Ejemplo 180c, utilizando 2-bromo-6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (152 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

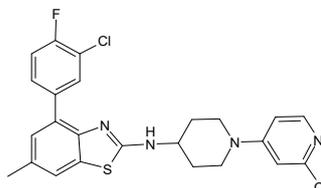
- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (100 mg, 50%).
EM PAI (m/e): 456,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 206

- 20 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



- 20 Preparado análogamente al Ejemplo 180c, utilizando 2-bromo-6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (150 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.
- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (96 mg, 48%).
EM PAI (m/e): 452,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2074-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

5

a) 4-Bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

10 A una suspensión de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (1,0 g, 4,32 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,0 g, 4,75 mmoles) seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,6 g, 4,75 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano, se añadió Amberlite® IR120, la mezcla se filtró a través de lana de vidrio y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de unos polvos naranjas (1,3 g, 89%).

EM PAI (m/e): 343,2 [(M+H)⁺].RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 12,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

15

b) 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

20 A una mezcla de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,75 mmoles), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (0,5 g, 2,62 mmoles), acetato de paladio (II) (0,08 g, 0,35 mmoles), trifenilfosfina (0,3 g, 1,05 mmoles) se añadió dioxano desgasificado (10 ml) y carbonato sódico acuoso 1 M desgasificado (5,24 ml, 5,24 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas bajo argón y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución hipersalina y se concentró. El residuo se redisolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se evaporó el solvente, se redisolvió el residuo en diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando n-heptano: acetato de etilo (v/v=9:1-4:1) como eluyente, rindiendo el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,4 g, 80%).

EM PAI (m/e): 293,2 [(M+H)⁺].RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,82 (dd, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (brs, 1H), 5,24 (brs, 2H), 2,44(s, 3H).

30

c) 2-Bromo-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol

35 A una mezcla helada de bromuro de cobre (II) (0,18 g, 0,8 mmoles) y nitrito de terc-butilo (0,11 ml, 0,9 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina sólida (0,2 g, 0,7 mmoles). A continuación, se retira del baño de hielo y se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con ácido hidroclicórico 1 M, se secó con sulfato sódico y se concentra, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,24 g, 99%).

EM PAI (m/e): 356,0 [(M+H)⁺].RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,81 (dd, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,59 (brs, 1H), 7,30 (brs, 1H), 7,24 (t, 1H), 2,52(s, 3H).

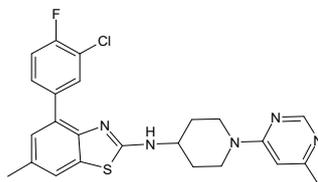
40

d) 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

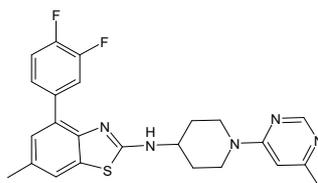
45 A una solución de 2-bromo-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol (0,06 g, 0,2 mmoles) en dimetilacetamida (1 ml) se añadió dihidrocloruro de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina (0,05 g, 0,2 mmoles) seguido de trietilamina (70 μl, 0,5 mmoles) y la mezcla se calentó a 175°C durante 1 hora en un horno microondas. A continuación, se diluyó la reacción con diclorometano, se lavó con agua, solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,02 g, 24%).

EM PAI (m/e): 487,1 [(M+H)⁺].RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,06-7,98 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,19 (apt, 2H), 6,67 (brs, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,21 (brs, 1H), 3,93-3,82 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,02 (d, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H).

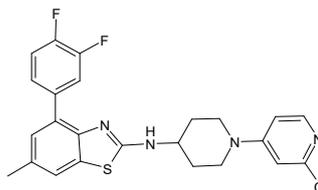
50

Ejemplo 2084-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 207d, partiendo de 2-bromo-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol y dihidrocloruro de 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 468,2 [(M+H)⁺].
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,90 (d, 1H), 7,62-7,45 (m, 2H), 7,40 (brt, 1H), 7,34 (brs, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,36 (brs, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (d, 2H), 1,49 (q, 2H).

Ejemplo 20915 4-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina

- Preparado análogamente al Ejemplo 207b-c y después 208, partiendo de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de ter-butilo y ácido 3,4-difluorofenilborónico.
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.
- 20 EM PAI (m/e): 452,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,77-7,63 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,44 (brs, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (d, 2H), 1,62 (q, 2H).

Ejemplo 21025 N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-4-(3,4-difluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

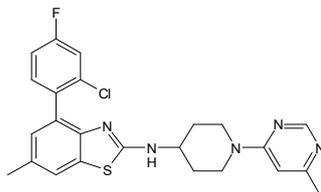
- Preparado análogamente al Ejemplo 207b-d, partiendo de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 3,4-difluorofenilborónico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- 30 EM PAI (m/e): 470,8 [(M+H)⁺].

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,03 (d, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,68 (brs, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,23 (brs, 1H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (d, 2H), 1,62 (q, 2H).

Ejemplo 211

5

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina



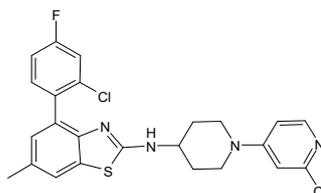
Preparado análogamente al Ejemplo 207b-c y después 208, partiendo de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de ter-butilo y ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

10 EM PAI (m/e): 468,2 [(M+H) $^+$].

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,39 (brs, 1H), 5,32 (brs, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (d, 2H), 1,52 (q, 2H).

15 Ejemplo 212

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina



20 Preparado análogamente al Ejemplo 207b-c, partiendo de 4-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de ter-butilo y ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

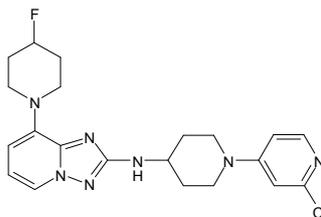
EM PAI (m/e): 487,1 [(M+H) $^+$].

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,02 (d, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,39 (brt, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,66 (brs, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,22 (brs, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (d, 2H), 1,59 (q, 2H).

25

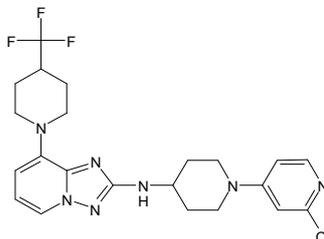
Ejemplo 213

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4-fluoropiridín-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



30 a) Trifluorometanosulfonato de 2-nitropiridín-3-ilo

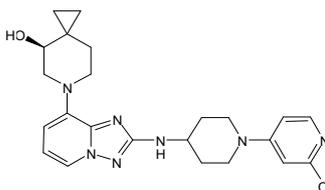
- 5 A una solución helada de 2-nitropiridín-3-ol (10,0 g, 71 mmoles) y trietilamina (14,9 ml, 107 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifílico (14,5 ml, 86 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo (v/v, 2:8 a 3:7) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (18,4 g, 95%).
EM PAI (m/e): 273,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,65 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H).
- 10 b) 3-(4-Fluoropiperidín-1-il)-2-nitropiridina
- 15 A una solución de hidrocloreto de 4-fluoropiperidina (1,54 g, 11 mmoles) y trietilamina (4,5 ml, 33 mmoles) en dimetilacetamida (30 ml) se añadió trifluoro-metanosulfonato de 2-nitropiridín-3-ilo (3,00 g, 11 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó con sulfato sódico. Se evaporó el solvente al vacío y se utilizó el producto sin purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,22 g, 89%).
EM PAI (m/e): 226,0 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,10 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 4H).
- 20 c) 3-(4-Fluoropiperidín-1-il)piridín-2-amina
- 25 A una solución de 3-(4-fluoropiperidín-1-il)-2-nitropiridina (2,0 g, 8,9 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió una cucharada generosa de níquel de Raney y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. A continuación, se filtró la reacción sobre Hyflo y se evaporó el solvente al vacío, proporcionando el producto utilizado sin necesidad de purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón oscuro (1,7 g, 100%).
EM PAI (m/e): 196,2 [(M+H)⁺].
- 30 d) N-(3-(4-Fluoropiperidín-1-il)-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea
- 35 Preparada análogamente al Ejemplo 1e, partiendo de 3-(4-fluoropiperidín-1-il)-piridín-2-amina. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo (v/v, 1:1 a 3:7) como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 73%).
EM PAI (m/e): 327,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 12,0 (brs, 1H), 11,3 (bs, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,26 (t, 3H).
- 40 e) 5-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina
- 45 Preparado análogamente al Ejemplo 1f, partiendo de N-(3-(4-fluoropiperidín-1-il)-piridín-2-il)-N'-etoxicarbonil-tiourea, proporcionando el compuesto del título sin necesidad de purificación en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 100%).
EM PAI (m/e): 236,2 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,95 (dd, 1H), 6,74-6,75 (m, 2H), 4,97-4,79 (m, 1H), 4,40 (brs, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 4H).
- 50 f) N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4-fluoropiperidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
- 55 Preparado análogamente al Ejemplo 1h, partiendo de 5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamina y 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ona, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (rendimiento: 7%).
EM PAI (m/e): 430,2 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,02 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,75-6,66 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 5,01-4,79 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,27-2,00 (m, 6H), 1,68-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 214N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4-trifluorometil)piperidín-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 5 Preparado análogamente al Ejemplo 213, partiendo de trifluorometanosulfonato de 2-nitropiridín-3-ilo (Ejemplo 213b) e hidrocloreuro de 4-trifluorometilpiperidína. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (rendimiento: 37%).

EM PAI (m/e): 430,2 [(M+H)⁺].

- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,02 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,75-6,66 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 5,01-4,79 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,27-2,00 (m, 6H), 1,68-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 215(S)-6-(2-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-6-azaspiro[2.5]octán-4-ol

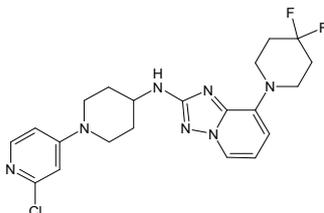
- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 213, partiendo de trifluorometanosulfonato de 2-nitropiridín-3-ilo (Ejemplo 213b) e hidrocloreuro de (S)-6-azaspiro[2.5]octán-4-ol (documento US n° 2009/23713A1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (rendimiento: 30%).

EM PAI (m/e): 454,2 [(M+H)⁺].

- 20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,01 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,93-3,76 (m, 3H), 3,60 (d, 1H), 3,19-3,04 (m, 5H), 2,44 (td, 1H), 2,22 (d, 2H), 1,60 (qd, 2H), 0,98 (dt, 1H), 0,73-0,66 (m, 1H), 0,47-0,37 (m, 3H).

Ejemplo 216

25

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4,4-difluoropiridín-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- 30 Preparado análogamente al Ejemplo 213, partiendo de trifluorometanosulfonato de 2-nitropiridín-3-ilo (Ejemplo 213b) e hidrocloreuro de 4,4-difluoropiperidína. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (rendimiento: 37%).

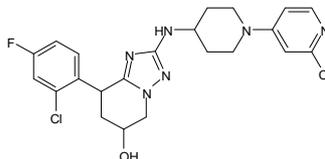
EM PAI (m/e): 488,1 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,05-8,0 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,82 (brs, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,80 (dt, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,18 (dd, 2H), 2,29-2,17 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 217

5

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-6-ol



a) 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pent-4-enoato de metilo

10 A una solución fría (-78°C) de hexametidisilazida de litio (27,1 ml, 1 M en THF, 27,1 mmoles) en THF (30 ml) se añadió 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo (5 g, 24,7 mmoles) en THF (10 ml). Tras agitar durante 0,5 horas, se añadió bromuro de alilo (2,4 ml, 27,1 mmoles) en una sola parte, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente (0,5 horas). Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución hipersalina, y se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo (v/v, 1:0 a 9:1) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (6,0 g, 100%).

15 EM PAI (m/e): 264,3 [(M+Na)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,36 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,97 (td, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,54-2,46 (qn, 1H).

20

b) 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-(oxirán-2-il)propanoato de metilo

25 A una solución helada de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-pent-4-enoato de metilo (6,0 g, 24,7 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió ácido meta-clorperbenzoico (6,7 g, pureza del 70%, 27,2 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 16 horas. Se filtró la reacción, el filtrado se lavó repetidamente con hidróxido sódico 1 N, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo (v/v, 1:9 a 2:8) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (5,1 g, 80%).

30 EM PAI (m/e): 259,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,37-7,30 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,01-2,96 (m, 0,5H), 2,86-2,80 (m, 0,5H), 2,76 (t, 0,5H), 2,70 (t, 0,5H), 2,51 (dd, 0,5H), 2,41 (dd, 0,5H), 2,37 (dt, 0,5H), 2,25 (dt, 0,5H), 2,06 (dt, 0,5H), 1,85 (dt, 0,5H).

35

c) (3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-ilcarbamato de terc-butilo

40 A una solución de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(oxirán-2-il)propanoato de metilo (4,56 g, 17,6 mmoles) en 2-propanol (20 ml) se añadió carbazato de terc-butilo (2,3 g, 17,6 mmoles) y la reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en tolueno (20 ml) y se añadió 1,5,7-triazobiciclo(4.4.0)dec-5-eno (0,6 g, 4,4 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. A continuación, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo caliente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,7 g, 26%). El licor madre contenía el isómero trans.

45 EM PAI (m/e): 359,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,23 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 6,90 (br, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,67 (d, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

d) (3SR,5SR)-1-Amino-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxipiperidín-2-ona

50 A (3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-ilcarbamato de terc-butilo (1,67 g, 4,7 mmoles) se añadió HCl (10 ml, 4 N en dioxano) y la reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico, se secó con sulfato sódico y el

solvente se evaporó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (1,11 g, 92%).

EM PAI (m/e): 259,1 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,19- 7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H).

e) 4-(3-(3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-il)tioureido)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (3SR,5SR)-1-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxipiperidín-2-ona (0,8 g, 2,9 mmoles) en dimetilacetamida (1 ml) se añadió terc-butil éster de ácido 4-isotiocianatopiperidín-1-carboxílico (0,8 g, 3,2 mmoles, documento US n° 2006/14958A1) y la reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. El producto se trituró a partir de diclorometano mediante la adición de heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de unos polvos incoloros (1,2 g, 83%).

EM PAI (m/e): 501,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7,45-40 (m, 2H), 7,20 (td, 1H), 4,30-4,15 (m, 4H), 3,92-3,79 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 2H).

f) 4-(((3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-ilimino)(metiltio)metilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-(3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-il)tioureido)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,4 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió yodometano (0,2 ml, 3,6 mmoles) y la reacción se calentó a 90°C durante 15 minutos. La racción se evaporó a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, agua, solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. El compuesto del título, una mezcla de isómeros geométricos, se utilizó en forma cruda en la etapa siguiente (1,2 g, 99%).

EM PAI (m/e): 515,2 [(M+H)⁺].

a) 4-(8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(((3SR,5SR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidín-1-ilimino)(metiltio)metilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,1 mmoles) en DMF (5,5 ml) se añadió azida sódica (0,2 g, 3,2 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 48 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente. El residuo se redisolvió en THF, se añadió trimetilfosfina (2,1 ml, 1 M en tolueno, 2,1 mmoles) y la reacción se calentó a 160°C en un horno microondas durante 12 horas. A continuación, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo/MeOH (v/v 1:0 a 9:1) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarillo pálido (0,2 g, 20%), una mezcla 1:1 inseparable de diastereómeros.

EM PAI (m/e): 466,2 [(M+H)⁺].

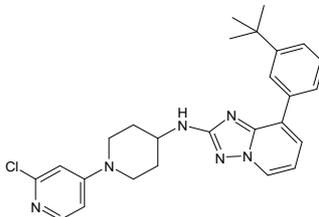
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,15- 7,06 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,77-3,53 (m, 8H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,55-2,36 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 2H).

h) 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-6-ol

A 4-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,1 mmoles) se añadió HCl (3 ml, 4 N en dioxano) y la reacción se agitó durante 0,5 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad, se redisolvió el residuo en dimetilacetamida (0,5 ml), se añadió trietilamina hasta basificar la mezcla, seguido de la adición de 2-cloro-4-fluoropiridina (0,04 g, 0,3 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La racción se evaporó a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, agua, solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se evaporó el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo/MeOH (v/v, 1:0 a 95:5) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarillo pálido (0,04 g, 76%), una mezcla 1:1 inseparable de diastereómeros.

EM PAI (m/e): 477,1 [(M+H)⁺].

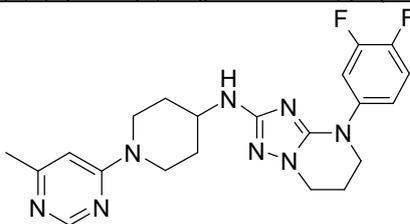
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,98 (d, 1H), 7,15- 7,06 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,78-3,65 (m, 8H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H).

Ejemplo 2188-(3-Terc-butilfenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1, etapa h), partiendo de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 232b) y 8-(3-terc-butilfenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina. El último compuesto puede prepararse análogamente al Ejemplo 1, etapas d-f), partiendo de 2-amino-6-bromo-piridina y ácido 3-terc-butilfenilborónico (documento EP nº 2.243.785 A1). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora.

10 EM PAI (m/e): 461,2 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,30 (dd, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,75 (dt, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,84 (dt, 2H), 3,12 (td, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

15 Ejemplo 219[4-(3,4-Difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina20 a) N'-ciano-N-(3,4-difluorofenil)carbamidato de (Z)-fenilo

A una solución de 3,4-difluoroanilina (646 mg, 5 mmoles) en isopropanol (10 ml) se añadió cianocarbamidato de difenilo (1,19 g, 5 mmoles) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con isopropanol y se secó bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,18 g, 86%).

25 EM PAI (m/e): 274,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,92 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,29 (m, 4H).

30 b) N'-ciano-N-(3,4-difluorofenil)-N-(3-(tetrahidro-2H-pirán-2-iloxi)propil)carbamidato de (Z)-fenilo

A una solución de N'-ciano-N-(3,4-difluorofenil)carbamidato de (Z)-fenilo (286 mg, 1,05 mmoles) y 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (369 mg, 277 μl, 1,57 mmoles) en DMF (10,5 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, carbonato potásico (289 mg, 2,09 mmoles). Se calentó la suspensión a 85°C durante la noche. Se añadieron 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (140 μl, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (145 mg, 1,05 mmoles) adicionales y la reacción se calentó durante 5 horas a 85°C. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido viscoso amarillo pálido (202 mg, 46%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo 4:1 a 1:1 (v/v) como eluyente.

40 EM PAI (m/e): 332,1 (100) [(M-THP+H)⁺], 416,3 (5) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,38 (t, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 4,52 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,00 (pent, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 4H).

45 c) N3-(3,4-Difluorofenil)-N3-(3-(tetrahidro-2H-pirán-2-iloxi)propil)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

A una solución de N'-ciano-N-(3,4-difluorofenil)-N-(3-(tetrahydro-2H-pirán-2-iloxi)propil)carbamidato de (Z)-fenilo (73 mg, 176 μ moles) en metanol (0,5 ml) se añadió hidrato de hidrazina al 25% en agua (35,2 mg, 34,8 μ l, 176 μ moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite viscoso amarillo pálido (46 mg, 74%).

EM PAI (m/e): 354,2 (25) [(M+H)⁺], 270,3 (100) [(M-THP+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,56 (m, 1H), 7,26 (q, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,96 (br s, 2H), 4,49 (t, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

d) 3-((5-Amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)(3,4-difluorofenil)amino)propán-1-ol

A una solución de N3-(3,4-difluorofenil)-N3-(3-(tetrahydro-2H-pirán-2-iloxi)propil)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (43 mg, 122 μ moles) en metanol (1 ml) se añadió solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo se introdujo en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, cuant.) sin purificación adicional.

EM PAI (m/e): 270,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,56 (m, 1H), 7,26 (q, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,00 (br s, 2H), 4,67 (t, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,42 (q, 2H), 1,71 (t, 2H).

e) 4-(3,4-Difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidín-2-ilamina

A una solución de 3-((5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)(3,4-difluorofenil)amino)propán-1-ol (31 mg, 115 μ moles) en tetrahidrofurano (1,15 ml) se añadió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno trifenilfosfina (45,3 mg, 173 μ moles). La reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió DEAD (31,0 mg, 28,2 μ l, 173 μ moles). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante la noche. Se repitió el mismo procedimiento con trifenilfosfina adicional (45,3 mg, 173 μ moles) y DEAD (31,0 mg, 28,2 μ l, 173 μ moles). Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14 mg, 48%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente.

EM PAI (m/e): 252,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,82 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,93 (b s, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,30 (pent, 2H).

f) 4-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidín-2-amina

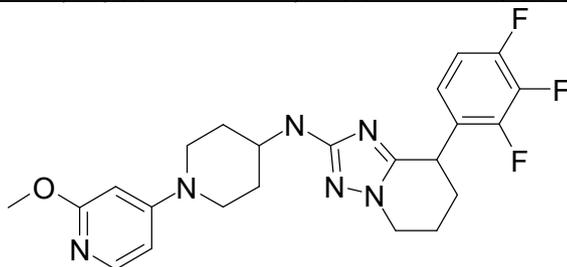
A una solución de 4-(3,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidín-2-amina (41 mg, 163 μ moles) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno-hexacloroetano (61,0 mg, 245 μ moles), trietilamina (49,5 mg, 68,2 μ l, 490 μ moles) y una solución 1 M de trimetilfosfina en tolueno (245 μ l, 245 μ moles). La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b, 46,8 mg, 245 μ moles) disuelto en tetrahidrofurano (0,5 ml) y la suspensión amarilla se calentó a 150°C durante 30 minutos. Se añadió una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en cloruro de metileno (490 μ l, 490 μ moles) y la reacción se calentó a 100°C durante una hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14 mg, 20%) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno a cloruro de metileno/metanol 19:1 (v/v) como eluyente y la posterior purificación mediante HPLC preparativa.

EM PAI (m/e): 427,3 (100) [(M+H)⁺], 176,3 (81).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,30 (br d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,14 (mt, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,15 (br d, 2H), 1,41 (mq, 2H).

Ejemplo 220

N-(1-(2-Metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



5

a) 8-(2-Metoxipiridín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

Una solución de acetato de paladio (II) (62,5 mg, 279 μ moles) y 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (201 mg, 557 μ moles) en dioxano (1,5 ml) se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió a una solución de 4-cloro-2-metoxipiridina (500 mg, 3,48 mmoles), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (499 mg, 446 μ l, 3,48 mmoles) y terc-butóxido sódico (502 mg, 5,22 mmoles) en dioxano (1,5 ml), se desgasificó y se burbujó argón a través de la reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de dicálice, se añadió agua al filtrado y se extrajo tres veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70g, acetato de etilo al 80-100% en heptano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón (700 mg, 80%).

EM PAI (m/e): 251,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,88-7,86 (m, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 6,07-6,06 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 4H).

20

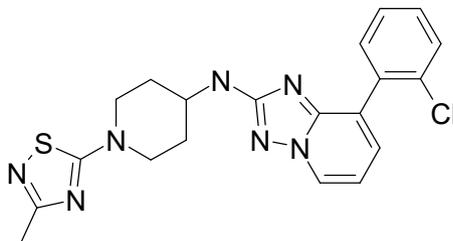
b) N-(1-(2-Metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 93b-c, utilizando 8-(2-metoxipiridín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 459,4 (83) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,88-7,86 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 6,06-6,05 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,62 (m, 3H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,16-1,90 (m, 5H), 1,56-1,42 (m, 2H).

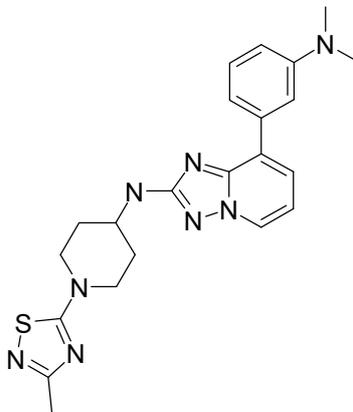
Ejemplo 221

[8-(2-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
 EM PAI (m/e): 426,1/428,2 (100/47) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,35 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

35

Ejemplo 222[8-(3-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

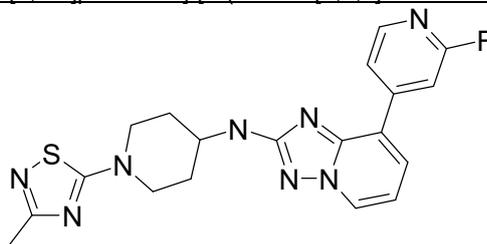
5 Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 66a-c). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 435,3 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30-8,28 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 223

15

[8-(2-Fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

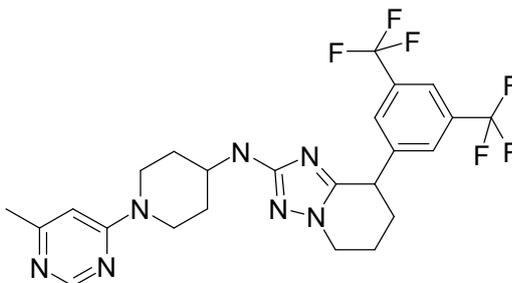
Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido.

EM PAI (m/e): 411,2 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,43-8,40 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 224

25

[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

30 Se preparó análogamente al Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

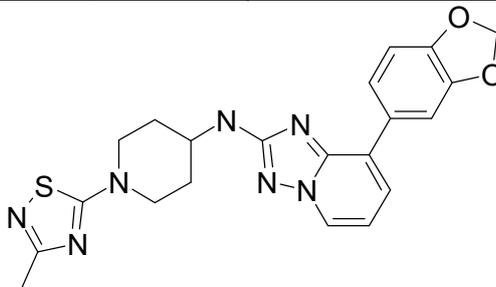
EM PAI (m/e): 526,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,49 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 3H), 4,16-4,00 (m, 3H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,17-1,92 (m, 5H), 1,51-1,34 (m, 2H).

5

Ejemplo 225

[8-Benzo[1,3]dioxol-5-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



10 Se preparó análogamente al Ejemplo 66. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

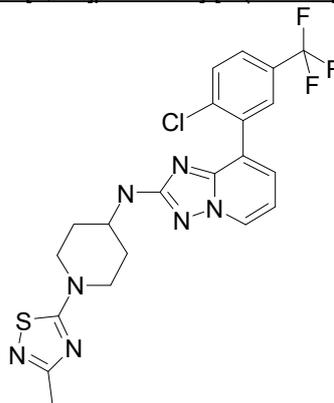
EM PAI (m/e): 436,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,29-8,27 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

15

Ejemplo 226

[8-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



20

a) [8-Bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

25 A una suspensión de 8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (ver el Ejemplo 66b, 80 mg, 376 μmoles) y hexacloroetano (133 mg, 563 μmoles) bajo argón en THF seco (3 ml) se añadió trietilamina (114 mg, 157 μl, 1,13 mmoles) seguido de trimetilfosfina (1 M en THF, 563 μl, 563 μmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añadió 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona (88,9 mg, 451 μmoles) y la mezcla se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. Además, se añadió 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona (40 mg, 188 μmoles) y se calentó a 150°C durante 30 minutos adicionales. A la mezcla de reacción se añadió NaBH₄ (56,8 mg, 1,5 mmoles) y EtOH (2,0 ml) y se calentó a 65°C durante 1 hora. Se añadió NaBH₄ adicional (56,8 mg, 1,5 mmoles) y se agitó a 65°C durante una hora adicional. Se añadió NaBH₄ adicional (56,8 mg, 1,5 mmoles) y la reacción se agitó a 65°C durante una hora. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y agua, las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes.

30

35 El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (140 mg, 95%).

EM PAI (m/e): 394,1/395,9 (100/98) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,30-8,27 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H).

b) [8-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

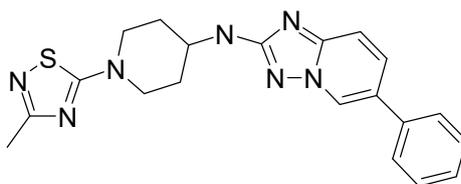
Preparado análogamente al Ejemplo 66c, utilizando (8-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina y ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilborónico. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 494,3/496,2 (100/41) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,41-8,38 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

10 Ejemplo 227

[1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il)-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-amina



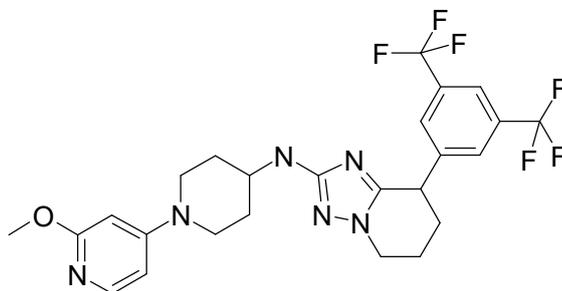
15 Preparado análogamente al Ejemplo 66, partiendo de 5-bromopiridín-2-amina en la etapa a). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido naranja.

EM PAI (m/e): 392,2 (40) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 6H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 228

25 [8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[2'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4]bipiridinil-4-il)-amina



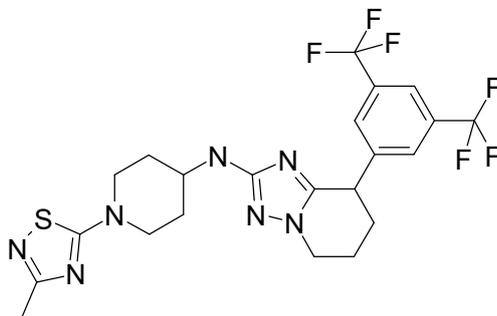
Se preparó análogamente al Ejemplo 220. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM PAI (m/e): 541,3 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,42-6,39 (m, 1H), 6,05-6,04 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,21-1,92 (m, 5H), 1,61-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 229

[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



5

Se preparó análogamente al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

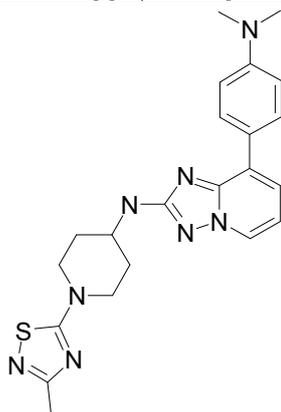
EM PAI (m/e): 532,0 (57) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,80 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 4,32 (br, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 5H), 1,67-1,52 (m, 2H).

10

Ejemplo 230

[8-(4-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina



15

Preparado análogamente al Ejemplo 1h, utilizando 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (Ejemplo 1c) y 8-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (preparado análogamente al Ejemplo 66a-c). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.

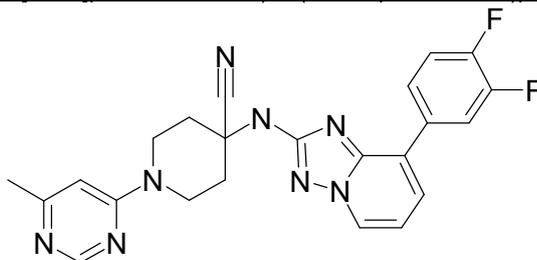
EM PAI (m/e): 435,3 (100) [(M+H)⁺].

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,23-8,21 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 3H), 4,52-4,49 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 231

25

4-(8-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-carbonitrilo



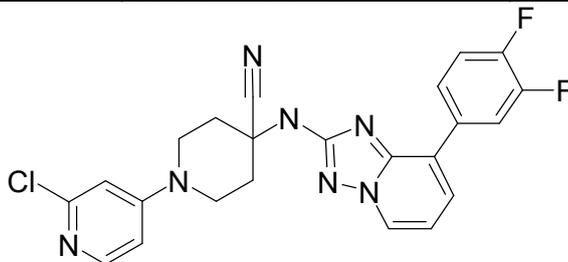
A una solución de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b, 100 mg, 0,523 mmoles) y 8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina (129 mg, 0,523 mmoles) en AcOH se añadió gota a gota cianuro

de trimetilsililo (196 μ l, 1,57 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. A continuación, la mezcla se vertió sobre NaOH (6 M, 6 ml) y se agitó durante 10 minutos. Seguidamente, el precipitado se separó mediante filtración y se secó. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 30-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 9%) en forma de un sólido amarillo.

5 EM PAI (m/e): 447,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 232

1-(2-Cloropiridín-4-il)-4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-4-carbonitrilo



10

a) 8-(2-Cloropiridín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

15 A una solución de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (895 μ l, 6,98 mmoles) y 2-cloro-4-fluoropiridina (1,01 g, 7,68 mmoles) en dioxano (15 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,83 ml, 10,5 mmoles). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de calentarla a 120°C en un horno microondas durante 3 horas. Tras la evaporación, la purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 30-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 73%) en forma de un sólido amarillo.

20 EM PAI (m/e): 255,3 [(M+H)⁺].

20

b) 1-(2-Cloropiridín-4-il)piperidín-4-ona

25 A una solución de 8-(2-cloropiridín-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (1,26 g, 4,95 mmoles) en acetona (11 ml) se añadió HCl (2N, 39,6 ml, 79,1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se fijó el pH en ~8 mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico sólido y después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto del título (1,03 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

30 EM PAI (m/e): 211,1 [(M+H)⁺].

30

c) 1-(2-Cloropiridín-4-il)-4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-4-carbonitrilo

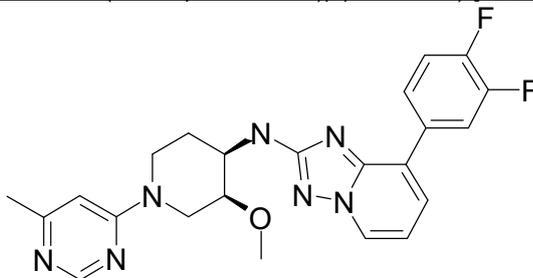
35 Preparado análogamente al Ejemplo 231, utilizando 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ona (150 mg, 0,44 mmoles) en lugar de 1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ona.

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (31 mg, 14%).

EM PAI (m/e): 466,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 233

40 8-(3,4-Difluorofenil)-N-((3S,4R)-3-metoxi-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) 4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-3-metoxipiperidín-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo

Preparado análogamente al Ejemplo 169c, utilizando (3S,4R)-4-amino-1-Boc-3-metoxi-piridina (100 mg, 0,43 mmoles) en lugar de 1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-amina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma amarilla (40 mg, 20%).

EM PAI (m/e): 460,3 [(M+H)⁺].

5

b) Dihidrocloruro de 8-(3,4-difluorofenil)-N-((3S,4R)-3-metoxipiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de 4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-3-metoxipiperidín-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo (37 mg, 80,5 μ moles) en diclorometano (1 ml) se añadió HCl (2 M en éter dietílico, 201 μ l, 403 μ moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se filtró la mezcla y el precipitado blanco se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (32 mg, 92%) en forma de un sólido blanquecino.

EM PAI (m/e): 360,2 [(M+H)⁺].

10

15 c) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-((3S,4R)-3-metoxi-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

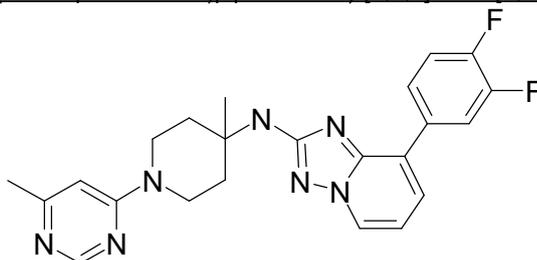
Se extrajo dihidrocloruro de 8-(3,4-difluorofenil)-N-((3S,4R)-3-metoxipiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (28 mg, 64,8 μ moles) con diclorometano/NaOH 2 M. Las fases orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se disolvió en dioxano (0,5 ml) y a esta solución se añadió 4-cloro-6-metilpirimidina (9,2 mg, 71,2 μ moles) y DIPEA (17,0 μ l, 97,2 μ moles). Se burbujeó argón a través de la solución durante 5 minutos, y después se calentó en el horno microondas a 130°C durante 2 x 30 minutos. Tras la evaporación, la purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, metanol al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (18 mg, 62%) en forma de una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 452,3 [(M+H)⁺].

20

25 Ejemplo 234

8-(3,4-Difluorofenil)-N-(4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



30

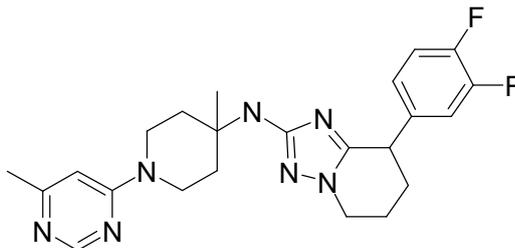
A una solución de 4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-carbonitrilo (Ejemplo 231) (50 mg, 112 μ moles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno:THF, 240 μ l, 336 μ moles) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A continuación, se refrescó la mezcla con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 0-100% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (9 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 436,3 [(M+H)⁺].

40

Ejemplo 235

8-(3,4-Difluorofenil)-N-(4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



45

a) 4-Carbamoil-4-metilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidín-4-carboxílico (2,86 g, 11,7 mmoles) en DMF (57 ml) se añadió CDI (2,28 g, 14,1 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente hidróxido amónico (18,2 ml, 117 mmoles) y se continuó la agitación durante 1 hora. A continuación, se evaporó la mezcla, proporcionando un aceite incoloro. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con HCl (1 M), con agua, solución de hidrogenocarbonato sódico, solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Se introdujo el residuo en tolueno, después se añadió hexano y la
10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó, proporcionando el compuesto del título (2,55 g, 90%) en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 243,3 [(M+H)⁺].

b) 4-Amino-4-metilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una suspensión de 4-carbamoil-4-metilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,52 g, 10,4 mmoles) en acetonitrilo (7,6 ml) y agua (23,4 ml) se añadió KOH (2,63 g, 46,8 mmoles) a 0°C. A continuación, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,64 g, 5,72 mmoles) en una porción a 0°C y tras agitar a 0°C durante 30 minutos, se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió sulfito sódico (131 mg, 1,04 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadió acetato de etilo y la reacción se enfrió a 10°C. Se añadió K₃PO₄ (2,34 g, 11,0 mmoles) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto del título (2,1 g, 94%) en forma de un aceite incoloro.
20
25 EM PAI (m/e): 215,3 [(M+H)⁺].

c) bis(4-metilbencenosulfonato) de 4-metilpiperidín-4-amina

30 Se añadió una solución de 4-amino-4-metilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,96 g, 9,15 mmoles) en MeOH (15,2 mmoles) gota a gota durante 30 minutos a una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (4,00 g, 21,0 mmoles) en 2-propanol (7,9 ml) a 60°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. Tras enfriar hasta 0°C, se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con 2-propanol y se secó, proporcionando el compuesto del título (3,91 g, 93%) en forma de un sólido blanco.
35 EM PAI (m/e): 115,1 [(M+H)⁺].

d) 4-Metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina

40 A una mezcla de bis(4-metilbencenosulfonato) de 4-metilpiperidín-4-amina (3,91 g, 8,53 mmoles) y 4-cloro-6-metilpirimidina (1,10 g, 8,53 mmoles) en NMP (35 ml) se añadió K₃PO₄ (3,12 g, 17,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió K₃PO₄ acuoso 0,5 M y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se extrajeron dos veces con HCl (1 N). Las capas acuosas agrupadas se basificaron con NaOH (6 N), se extrajeron dos veces con diclorometano y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante
45 cromatografía (gel de sílice, 70 g, acetato de etilo al 0-100% en heptano, después metanol al 0-50% en acetato de etilo, que contenía trietilamina al 10%) proporcionó el compuesto del título (1,09 g, 62%) en forma de un semisólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 207,2 [(M+H)⁺].

e) 4-(4-Isotiocianato-4-metilpiperidín-1-il)-6-metilpirimidina

50 A una solución de 4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-amina (1,09 g, 5,28 mmoles) en diclorometano (17,2 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridín-2(1H)-ona (1,84 g, 7,92 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se evaporó. La purificación mediante
55 cromatografía (gel de sílice, 3 x 70 g, acetato de etilo al 50-100% en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,2 g, 91%) en forma de un sólido amarillo pálido.
EM PAI (m/e): 249,1 [(M+H)⁺].

f) 1-4-Metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)tiourea

60 Una solución de 4-(4-isotiocianato-4-metilpiperidín-1-il)-6-metilpirimidina (1,18 g, 0,53 mmoles) en amonio (7 M en MeOH, 13,6 ml, 95,0 mmoles) se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 3 horas y después se calentó a 50°C durante 18 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se evaporó. La purificación

mediante cromatografía (gel de sílice, 50 g, metanol al 0-20% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (1,2 g, 100%) en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 266,2 [(M+H)⁺].

5 gi) Hidroyoduro de 4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilcarbamidotoato de metilo

10 A una solución de 1-(4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)tiourea (1,28 g, 4,82 mmoles) en EtOH (11,7 ml) se añadió MeI (332 μ l, 5,31 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón a 75°C durante 3 horas. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción y el residuo (espuma blanca) se agitó con éter dietílico (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se lavó el sólido con éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,89 g, 96%) en forma de un sólido blanco.
EM PAI (m/e): 190,3 [(M+H)⁺].

15 gii) Ácido 5-cloro-2-(3,4-difluorofenil)pentanoico

20 A una solución de ácido 3,4-difluorofenilacético (5,00 g, 29,0 mmoles) en THF (58 ml) se añadió NaHMDS (1 M en THF, 58,1 ml, 58,1 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, después se añadió 1-cloro-3-yodopropano (3,12 ml, 29,0 mmoles) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se refrescó bajo enfriamiento en un baño de hielo con agua (3 ml) y se evaporó. Al residuo se añadió NaOH (1 N, 150 ml) y la solución resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl (1 N, 200 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas seguidamente se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 2 x 50 g, acetato de etilo al 0-50% en heptano) proporcionó el compuesto del título (2,02 g, 28%) en forma de un aceite amarillo pálido.
25 EM PAI (m/e): 247,0/249,1 [(M-H)⁻].

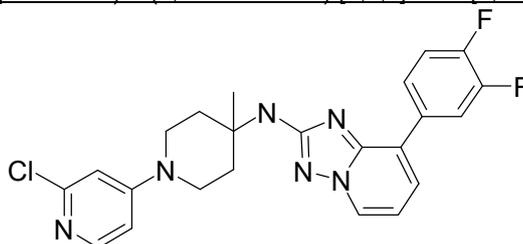
h) 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

30 A una solución de hidroyoduro de 4-metil-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilcarbamidotoato de metilo (1,85 ml, 4,54 mmoles) que contenía ácido 5-cloro-2-(3,4-difluorofenil)pentanoico (1,24 g, 5,00 mmoles), EDC (0,87 g, 4,54 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,39 g, 9,08 mmoles) en DMF (22,3 ml) se añadió DIPEA (1,98 ml, 11,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadió monohidrato de hidrazina (0,57 ml, 18,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 2 x 50 g, metanol al 0-20% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (14 mg, 1%) en forma de una espuma rojo pálido.
35 EM PAI (m/e): 440,3 [(M+H)⁺].

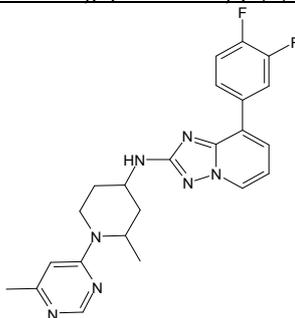
40

Ejemplo 236

N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)-4-metilpiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



45 Preparado análogamente al Ejemplo 234, utilizando
1-(2-cloropiridín-4-il)-4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-4-carbonitrilo (18 mg, 36 μ moles) en lugar de
4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-carbonitrilo.
50 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (2,5 mg, 14%).
EM PAI (m/e): 455,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2378-(3,4-Difluorofenil)-N-(2-metil-1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5

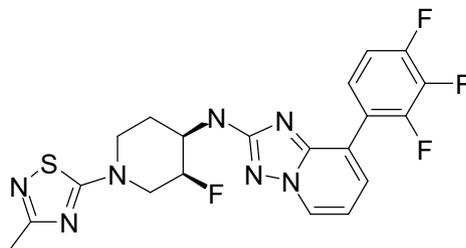
Preparado análogamente al Ejemplo 57c), utilizando 4-cloro-6-metilpirimidina en lugar de 4-bromo-2-metilpiridina y 8-(3,4-difluorofenil)-N-(2-metilpiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina en lugar de 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina.

10 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido.

EM PAI (m/e): 436,3 [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

15

Ejemplo 238(*cis,rac*)-N-(3-Fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

20

a) Terc-butil éster de ácido 4-trimetilsililoxi-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico

Se disolvió 4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 48,7 mmoles) en DMF seco (12,0 ml). Se añadieron cloruro de trimetilsililo (6,35 g, 7,39 ml, 58,4 mmoles) y trietilamina (11,8 g, 16,2 ml, 117 mmoles) bajo argón y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (se añadió 1 gota de Et₃N durante el condicionamiento de la columna) (gel de sílice, 100 g, pentano al 0-100% en Et₂O, 45 minutos). El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (13,2 g, 99%).

25

30 EM PAI (m/e): 272,2/216,3 (41/100) [(M+H)⁺]/(M-tBu)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4,80 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,20 (s, 9H).

35

b) 3-Fluoro-4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió terc-butil éster de ácido 4-trimetilsililoxi-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico (13,2 g, 48,6 mmoles) en acetonitrilo (250 ml). Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (19,0 g, 53,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución hipersalina a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc al 0-100% en heptano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (5,66 g, 53%).

40

EM PAI (m/e): 161,2/100 [(M-tBu)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4,94-4,73 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

c) 4-(Bencilamino)-3-fluoropiperidín-1-carboxilato de (cis, rac)-terc-butilo

5 Una mezcla de 3-fluoro-4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,255 g, 5,78 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (1,89 g, 8,67 mmoles) y bencilamina (681 mg, 695 µm. 6.35 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2 M) a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc al 0-100% en heptano). Se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo (982 mg, 55%), además de ser isómero trans (aceite amarillo, 200 mg, 11%).

10 EM PAI (m/e): 309,3/253,2 (50/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,35-7,27 (m, 5H), 4,85-4,67 (br, 1H), 4,33 br, 1H), 4,11 (br, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

15 d) Terc-butil éster de ácido (cis, rac)-4-amino-3-fluoro-piperidín-1-carboxílico

Una suspensión de 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidín-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo, Pd/C (102 mg, 95,5 µmoles) en MeOH (20 ml) se deshidrogenó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se separó mediante filtración el catalizador, se lavó por completo con MeOH y se evaporaron los solventes. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (690 mg, 99%).

20 EM PAI (m/e): 219,2/163,3 (3/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4,63-4,47 (br, 1H), 4,31 (br, 1H), 4,07 (br, 1H), 3,08-2,79 (m, 3H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,49 (bs, 2H), 1,46 (s, 9H).

25 e) 3-Fluoro-4-(8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de (cis, rac)-terc-butilo

A través de una suspensión de 4-amino-3-fluoropiperidín-1-carboxilato de cis-terc-butilo (350 mg, 1,6 mmoles), 2-broo-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-d, 579 mg, 1,76 mmoles), compuesto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (66,4 mg, 64,1 µmoles), fenóxido sódico (279 mg, 2,41 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (74,2 mg, 128 µmoles) en dioxano seco (12 ml) se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 150°C durante 60 minutos. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc al 0-100% en heptano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido (231 mg, 31%).

30 EM PAI (m/e): 466,3/410,3 (58/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].
 35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,93-4,76 (br, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,45 (br, 1H), 4,26 (br, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 3,15-2,79 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

40 f) (cis, rac)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

A una solución de 3-fluoro-4-(8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo (462 mg, 993 µmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C se añadió TFA (792 mg, 535 µl, 6,95 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo, las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El producto se coevaporó dos veces con tolueno. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (363 mg, 100%). El producto crudo se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

45 EM PAI (m/e): 366,2/346,1 (58/100) [(M+H)⁺/(M-HF)⁺].
 50 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,85-4,72 (br, 1H), 4,01-3,81 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,60 (s, 1H).

g) (cis, rac)-N-(3-Fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

55 Una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (9,21 mg, 26,3 µmoles) y acetato de paladio (II) (2,95 mg, 13,1 µmoles) en dioxano (2 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió a una solución de (cis)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (60 mg, 164 µmoles), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (24,3 mg, 181 µmoles) y terc-butilato sódico (23,7 mg, 246 µmoles) en dioxano (2 ml). A través de la solución se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 140°C en un horno microondas durante 30 minutos. Nuevamente una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (9,21 mg, 26,3 µmoles) y se añadió acetato de paladio (II) (2,95 mg, 13,1 µmoles) en dioxano (2 ml), seguido de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (24,3 mg, 181 µmoles) y se calentó a 140°C durante 30 minutos adicionales y después a 150°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al

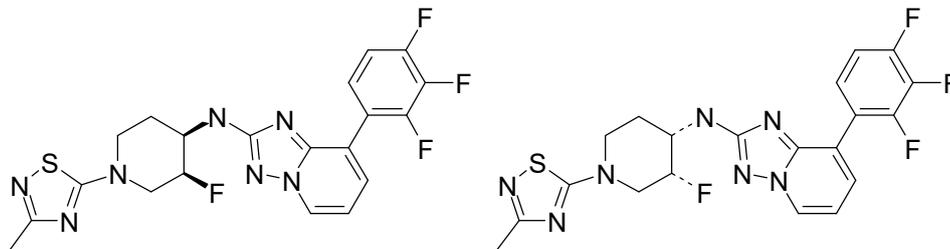
0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (19,7 mg, 26%).

EM PAI (m/e): 464,2 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,34 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,17-3,93 (m, 2H), 3,53-3,29 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H).

Ejemplos 239 y 240

10 (3S,4R)- y (3R,4S)-N-(3-Fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



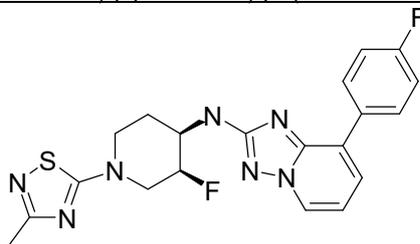
15 Separación de (cis)-N-(3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina racémica (Ejemplo 238, 52 mg) mediante HPLC quiral (Chiralpak AD) utilizando isopropanol/n-heptano 2:3 como eluyente proporcionó ambos enantiómeros (sin asignar configuraciones absolutas a los enantiómeros).

Ejemplo 239: Enantiómero 1(-), tiempo de retención: 15,76 minutos (19 mg)

20 Ejemplo 240: Enantiómero 2(+), tiempo de retención: 26,72 minutos (16 mg)

Ejemplo 241

(cis, rac)-[3-Fluoro-1-(3-metil-1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina



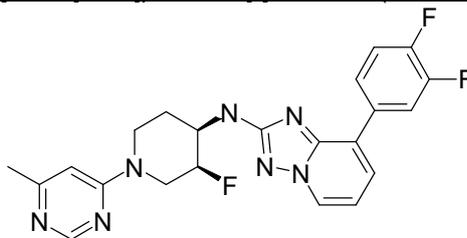
25 Se preparó análogamente al Ejemplo 238. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 428,0 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,31-8,29 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,21-3,95 (m, 2H), 3,54-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H).

Ejemplo 242

(cis, rac)-[8-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina



35 Una solución de 8-(3,4-difluorofenil)-N-(cis-3-fluoropiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 238a-f, 60,0 mg, 173 μmoles), 4-cloro-6-metilpirimidina (24,4 mg, 190 μmoles) y

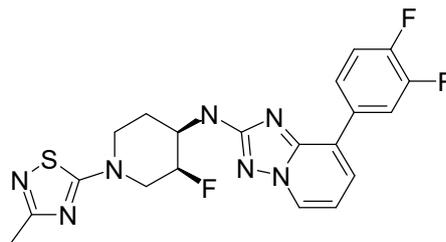
N,N-diisopropilamina (33,5 mg, 44,1 μ l, 259 μ moles) en dioxano (4 ml) se calentó a 150°C en un horno microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma naranja (52 mg, 69%).

5 EM PAI (m/e): 440,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,53 (m, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,21-4,02 (m, 1H), 3,29-3,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H).

10 Ejemplo 243

(*cis,rac*)-[3,4-Difluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(4-fluoro-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)]-amina

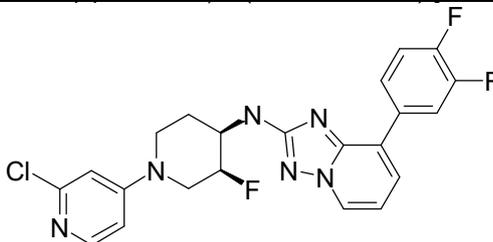


15 Se preparó análogamente al Ejemplo 238. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 446,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33-8,30 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 5,11-4,95 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,21-3,95 (m, 2H), 3,55-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H).

20

Ejemplo 244

(*cis,rac*)-N-(1-(2-Cloropiridín-4-il)-3-fluoropiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

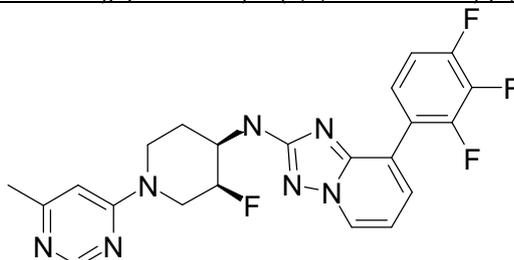


25 A una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-N-(*cis*-3-fluoropiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 283a-f, 60 mg, 173 μ moles) y 2-cloro-4-fluoropiridina (22,7 mg, 173 μ moles) en NMP (3 ml) se añadió DIPEA (31,3 mg, 42,2 μ l, 242 μ moles). Se burbujeó argón a través de la solución turbia durante 5 minutos antes de calentarla a 150°C en un horno microondas durante 60 minutos. Además, se añadieron 2-cloro-4-fluoropiridina (22,7 mg, 173 μ moles) y DIPEA (31,3 mg, 42,2 μ l, 242 μ moles) y se calentó a 150°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en H₂O, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (26 mg, 33%).

35

EM PAI (m/e): 459,4 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33-8,30 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,72-6,71 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,11-4,95 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,29-3,95 (m, 3H), 3,32-3,06 (m, 2H), 2,14-1,94 (m, 2H).

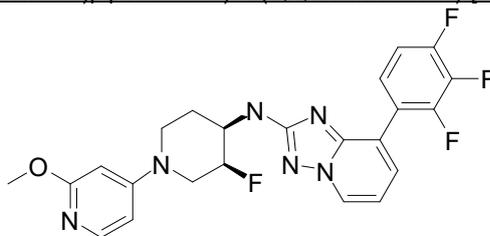
Ejemplo 245(cis, rac)-N-(3-Fluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5

Se preparó análogamente al Ejemplo 242. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma naranja.

EM PAI (m/e): 458,4 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 2H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,27-3,00 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H).

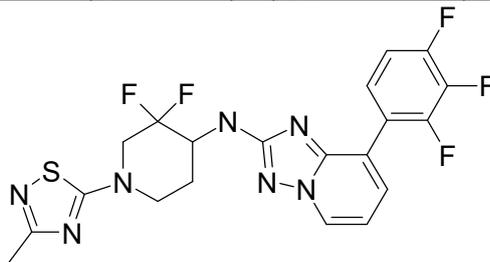
Ejemplo 24615 (cis, rac)-N-(3-Fluoro-1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

20 Una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (9,21 mg, 26,3 μmoles) y acetato de paladio (II) (2,95 mg, 13,1 μmoles) en dioxano (2 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió a una solución de (cis, rac)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (60 mg, 164 μmoles), 4-cloro-2-metoxipiridina (ver el Ejemplo 238f, 25,9 mg, 181 μmoles) y terc-butóxido sódico (23,7 mg, 246 μmoles) en dioxano (2 ml). A través de la solución se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 140°C en un horno microondas durante 30 minutos. Nuevamente se añadió una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo

25 (9,21 mg, 26,3 μmoles) y acetato de paladio (II) (2,95 mg, 13,1 μmoles) en dioxano (2 ml), seguido de 4-cloro-2-metoxipiridina (25,9 mg, 181 μmoles) y se calentó a 140°C en el horno microondas durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano) y después mediante HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (25 mg, 32%).

EM PAI (m/e): 473,6 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38-8,36 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,29-3,02 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 24735 N-(3,3-Difluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

a) Etil-éster de ácido 3-(benzotriazol-1-ilmetil-bencil-amino)-propiónico

A una solución de 1H-benzod[1,2,3]triazol (5,46 g, 45,8 mmoles) en MeOH (32 ml) a 0°C se añadió 3-(bencilamino)propanoato de etilo (10 g, 45,8 mmoles) y una solución acuosa de formaldehído (36%, 4,56 ml, 59,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre un paquete flash de 330 g utilizando el gradiente de EtOAc/heptano de 5 a 50% durante 40 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (12,62g, 81%).

b) 3-(Bencil(3-etoxi-3-oxopropil)amino)-2,2-difluoropropanoato de etilo

A una suspensión de polvo de zinc activado (4,13 g, 63,2 mmoles) en THF seco (100 ml) bajo argón se añadió TMS-Cl (3,60 g, 4,24 ml, 33,2 mmoles). Tras 10 minutos, se añadió lentamente bromodifluoroacetato de etilo (7,05 g, 4,49 ml, 34,7 mmoles), de manera que se mantuviese la temperatura en valores inferiores a 30°C (enfriamiento con un baño de agua). A continuación, se añadió una solución de etil-éster de ácido 3-(benzotriazol-1-ilmetil-bencil-amino)-propiónico (10,69 g, 31,6 mmoles) en THF seco (100 ml). La reacción exotérmica se mantuvo entre 20°C y 25°C con un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y se filtró sobre dicálice. El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y HCl 1 N, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraon y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc al 0-50% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de líquido incoloro (10,78 g, 99%).

EM PAI (m/e): 344,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,34-7,22 (m, 5H), 4,32-4,25 (q, 2H), 4,12-4,05 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,21-3,13 (t, 2H), 2,93-2,88 (t, 2H), 2,45-2,40 (t, 2H), 1,34-1,29 (t, 3H), 1,24-1,20 (t, 3H).

c) 1-Bencil-5,5-difluoro-4-oxopiperidín-3-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(bencil(3-etoxi-3-oxopropil)amino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (10,78 g, 31,4 mmoles) en NMP (100 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido potásico (5,64 g, 50,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente EtOAc/heptano 0 a 70% durante 40 minutos, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (5,56 g, 60%).

EM PAI (m/e): 298,4/316,2 (19/100) [(M+H)⁺]/[(M+H₂O)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 11,59 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 4,30-4,23 (q, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,33-1,28 (t, 3H).

d) 1-Bencil-3,3-difluoropiperidín-4,4-diol

Una solución de 1-bencil-5,5-difluoro-4-oxopiperidín-3-carboxilato de etilo (4,272 g, 14,4 mmoles) disuelta en HCl 3 N (175 ml) se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió NaHCO₃ sólido hasta pH 8 y se extrajo tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron los solventes. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (3,5 g, 100%).

EM PAI (m/e): 244,3 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,33-7,30 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 2,85-2,77 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H).

e) 3,3-Difluoro-4,4-dihidroxipiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 1-bencil-3,3-difluoropiperidín-4,4-diol (3,5 g, 14,4 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (3,45 g, 3,64 ml, 15,8 mmoles) y paladio sobre carbono (al 10%) (459 mg, 432 μmoles) en etanol (75 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó por completo con MeOH y los solventes se evaporaron, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite amarillo (4,3 g, 100%, pureza: 85%).

MS ISN (m/e): 294,3/ 312,2 (46/ 100) [(M-H₂O+AcO)⁻]/ (M+AcO)].

f) Terc-butil éster de ácido 4-bencilamino-3,3-difluoro-piperidín-1-carboxílico

Se calentó bajo reflujo con un aparato de Dean-Stark durante 12 horas una mezcla de 3,3-difluoro-4,4-dihidroxipiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,36 mmoles) y bencilamina (539 mg, 550 μl, 5,03 mmoles) en tolueno seco (70 ml). Se añadió bencilamina adicional (20 μl, 185 μmoles) y se calentó bajo reflujo con un

aparato de Dean-Stark durante 12 horas adicionales. Se separaron mediante destilación aproximadamente 50 ml de tolueno, se enfrió el residuo a 55°C, se añadieron etanol (35 ml) y NaBH₄ (508 mg, 13,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2 horas. Se añadió NaBH₄ adicional (508 mg, 13,4 mmoles) y se agitó durante una hora adicional. Se añadió NaBH₄ adicional (508 mg, 13,4 mmoles). Tras 2 horas, la mezcla de reacción se concentró, después se añadió solución 2 N de Na₂CO₃ y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (70 g, EtOAc al 0-100% en hexanos). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (875 mg, 80%).

EM PAI (m/e): 327,3/271,3 (18/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,34-7,24 (m, 5H), 4,03 (b, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,77 (b, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,55 (b, 1H), 1,46 (s, 9H).

g) Terc-butil éster de ácido 4-amino-3,3-difluoro-piperidín-1-carboxílico

15 Se hidrogenó una suspensión de terc-butil éster de ácido 4-bencilamino-3,3-difluoro-piperidín-1-carboxílico (830 mg, 2,54 mmoles), Pd/C (81,2 mg, 76,3 μmoles) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó por completo con MeOH y se evaporaron los solventes. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (601 mg, 100%).

EM PAI (m/e): 181,1/61 [(M-tBu)⁺].

20

h) Terc-butil éster de ácido

3,3-Difluoro-4-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidín-2-ilamino]piperidín-1-carboxílico de terc-butilo

25 A través de una suspensión de terc-butil éster de ácido 4-amino-3,3-difluoropiperidín-1-carboxílico (90 mg, 381 μmoles), 2-bromo-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-d, 162 mg, 495 mmoles), compuesto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (15,8 mg, 15,2 μmoles), fenóxido sódico (65,2 mg, 533 μmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (17,6 mg, 30,5 μmoles) en dioxano seco (5,0 ml) se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 160°C en el horno microondas durante 60 minutos. Se separó el catalizador mediante filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, EtOAc al 0-100% en heptano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido naranja (27 mg, 15%).

30

EM PAI (m/e): 484,2/428,2 (45/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,33 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,82-4,78 (d, 1H), 4,48-4,11 (m, 3H), 3,23-2,91 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

35

i) N-(3,3-Difluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidín-2-amina

40 A una solución de terc-butil éster de ácido 3,3-difluoro-4-(8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidín-2-ilamino)piperidín-1-carboxílico (110 mg, 228 μmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C se añadió TFA (182 mg, 123 μl, 1,59 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió TFA adicional (182 mg, 123 μl, 1,59 mmoles) y se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo, las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El producto se coevaporó cuatro veces con tolueno. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (87 mg, 100%).

45

EM PAI (m/e): 384,2 (100) [(M+H)⁺].

50 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,34 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,87-4,84 (d, 1H), 4,33-4,16 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,99-2,72 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H).

50

j) N-(3,3-Difluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidín-2-amina

55 Una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12,7 mg, 36,3 μmoles) y acetato de paladio (II) (4,08 mg, 18,2 μmoles) en dioxano (2 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió a una solución de N-(3,3-difluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piperidín-2-amina (87 mg, 227 μmoles), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (30,5 mg, 227 μmoles) y terc-butóxido sódico (32,7 mg, 340 μmoles) en dioxano (2 ml). A través de la solución se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 150°C en un horno microondas durante 60 minutos. Nuevamente se añadió una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12,7 mg, 36,3 μmoles) y acetato de paladio (II) (4,08 mg, 18,2 μmoles) en dioxano (2 ml), seguido de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (30,5 mg, 227 μmoles) y se calentó a 150°C en el horno microondas durante 60 minutos adicionales. Nuevamente se añadió una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12,7 mg, 36,3 μmoles) y acetato de paladio (II) (4,08 mg, 18,2 μmoles) en dioxano (2 ml), seguido de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (30,5 mg, 227 μmoles) y se calentó a 150°C en el horno microondas durante 60 minutos adicionales. El material crudo se purificó mediante cromatografía

60

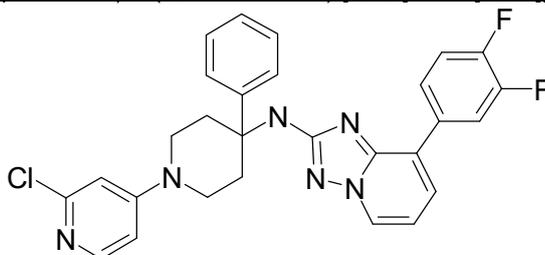
flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano) y después mediante HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (42 mg, 38%).

EM PAI (m/e): 482,2 (100) [(M+H)⁺].

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37-8,35 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,87-4,84 (d, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 248

10 N-(1-(2-Cloropiridin-4-il)-4-fenilpiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

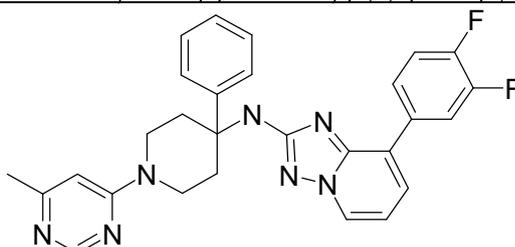


Preparado análogamente al Ejemplo 236, utilizando bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 0,625 ml, 0,625 mmoles) en lugar de bromuro de metilmagnesio.

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (21 mg, 20%) tras la purificación mediante HPLC. EM PAI (m/e): 517,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 249

15 8-(3,4-Difluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)-4-fenilpiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



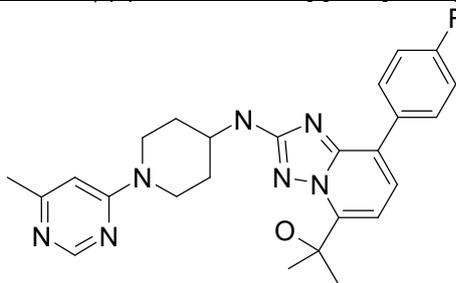
20 Preparado análogamente al Ejemplo 234, utilizando bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 0,625 ml, 0,625 mmoles) en lugar de bromuro de metilmagnesio.

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (27 mg, 27%) tras la purificación mediante HPLC.

25 EM PAI (m/e): 498,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 250

30 2-{8-(4-Fluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol



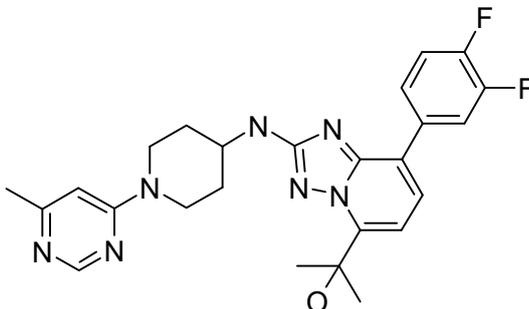
30 Se preparó análogamente al Ejemplo 49. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

EM PAI (m/e): 462,0 [(M+H)⁺].

35 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 8,36 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,28 (d, J = 12,52 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 11,28 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (d, J = 2,49 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,54-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 251

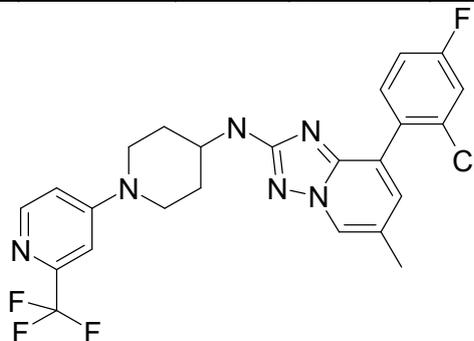
2-[8-(3,4-Difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-5-il]-propán-2-ol



- 5 Se preparó análogamente al Ejemplo 49. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM PAI (m/e): 480,0 [(M+H)⁺].

Ejemplo 252

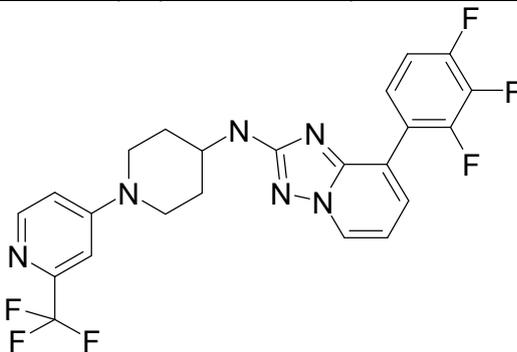
10 8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



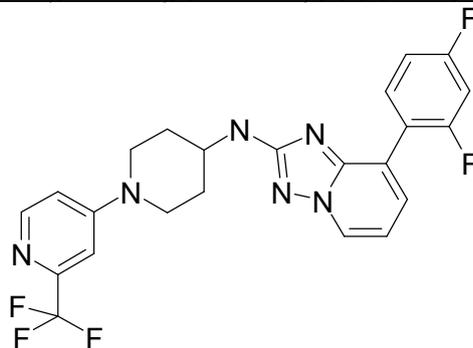
- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (102 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (88 mg, 58%). EM PAI (m/e): 505,3/507,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 253

20 N-(1-(2-Trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

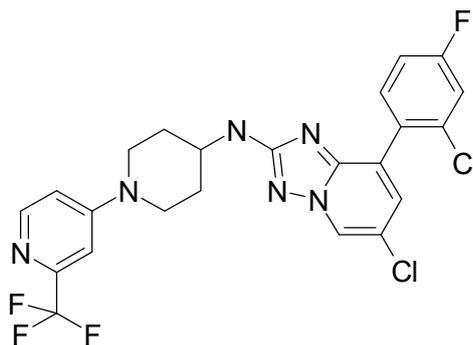


- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (98 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (72 mg, 49%). EM PAI (m/e): 499,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2548-(2,4-Difluorofenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5 Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-8-(2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (93 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (81 mg, 57%).
EM PAI (m/e): 475,3 [(M+H)⁺].

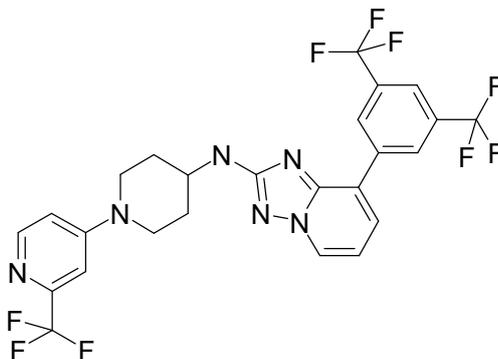
10

Ejemplo 2556-Cloro-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

15

Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-6-cloro-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (108 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (50 mg, 32%).
EM PAI (m/e): 525,2/527,1 [(M+H)⁺].

Ejemplo 25625 8-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

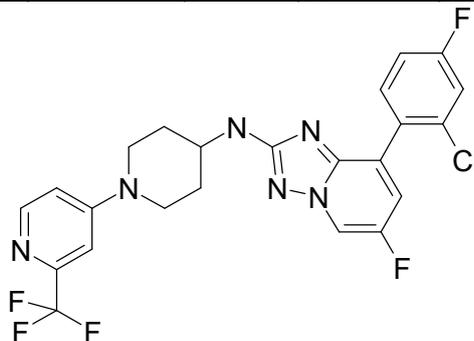
Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (123 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla (94 mg, 54%).

5 EM PAI (m/e): 575,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 257

8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

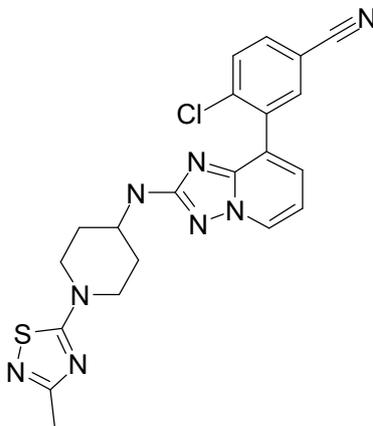


10 Preparado análogamente al Ejemplo 200c, utilizando 2-bromo-8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (103 mg, 0,3 mmoles) en lugar de 2-bromo-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina.

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (61 mg, 40%).
EM PAI (m/e): 509,2/511,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 258

4-Cloro-3-(2-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo



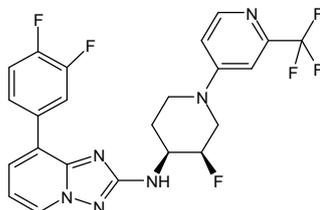
Se preparó análogamente al Ejemplo 226. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 451,2/453,2 (100/35) [(M+H)⁺].

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42-8,39 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 259

(3,4-Difluorofenil)-N-((3RS,4SR)-3-fluoro-1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piridín-4-il)-piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

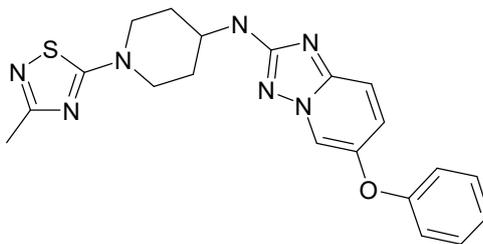


5 Se hizo reaccionar (*cis*, *rac*)-8-(3,4-difluorofenil)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 238a-f) con 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina análogamente al Ejemplo 242, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido (rendimiento: 35%).

10 EM PAI (m/e): 493,2 [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,36 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,33 (tt, 1H), 4,21-4,02 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H), 3,16 (td, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,98 (qd, 1H).

Ejemplo 260

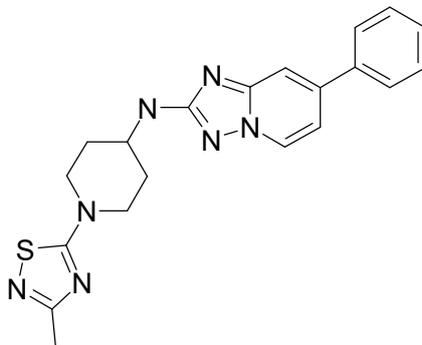
15 [1-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il)-(6-fenoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-amina



20 A una mezcla de (6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina (preparada análogamente al Ejemplo 226a, utilizando 6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamina, que se preparó análogamente al Ejemplo 66a-b) (78 mg, 198 μmoles), fenol (37,2 mg, 34,8 μl, 396 μmoles), yoduro de cobre (I) (1,77 mg, 19,8 μmoles), ácido picolínico (4,87 mg, 39,6 μmoles) y fosfato potásico tribásico (126 mg, 593 μmoles) se añadió DMSO (1 ml) y se calentó a 120°C durante 12 horas. Se añadieron cantidades adicionales de fenol (37,2 mg, 34,8 μl, 396 μmoles), yoduro de cobre (I) (1,77 mg, 19,8 μmoles) y fosfato potásico tribásico (126 mg, 593 μmoles) en DMSO (1 ml) y se agitó a 120°C durante 16 horas adicionales. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano, 45 minutos) y después mediante HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina (15 mg, 18%).

30 EM PAI (m/e): 408,3 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,12-8,11 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 3H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 261

N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-7-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5

a) [7-Bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

A una suspensión de 7-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-b, partiendo de 4-bromo-piridín-2-ilamina) (250 mg, 1,17 mmoles) y hexafluoroetano (333 mg, 1,41 mmoles) bajo argón en THF seco (12,5 ml) se añadió trietilamina (356 mg, 491 μ l, 3,52 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 10 minutos. Se añadió trimetilfosfina (1 M en THF, 1,41 ml, 1,41 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añadió 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona (278 mg, 1,41 mmoles) y la mezcla se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de decaborano (143 mg, 153 μ l, 1,17 mmoles) en metanol seco (3 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió decaborano adicional (34,4 mg, 36,6 μ l, 282 μ moles) en metanol seco (1,00 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 12 horas. Se añadió decaborano adicional (17 mg) disuelto en metanol (1 ml) y se calentó a 70°C durante 3 horas. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (300 mg, 65%).

EM PAI (m/e): 394,0/396,0 (96/100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,16-8,14 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).

b) N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-7-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

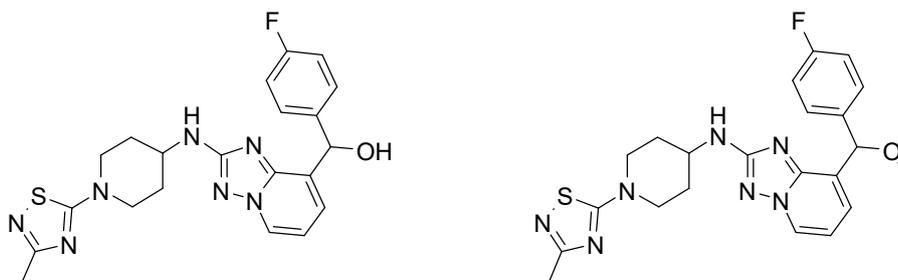
Preparado análogamente al Ejemplo 66c, a partir de (7-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina y ácido fenilborónico. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina.

EM PAI (m/e): 392,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35-8,33 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H).

Ejemplos 262 y 263

35

(4-Fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)metanol y {8-[(4-fluoro-fenil)-metoxi-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

40

a) N-{3-[(4-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridín-2-il}pivalamida

5 A una solución de N-(piridín-2-il)pivalamida (1,84 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, butil-litio 1,6 M en hexano (13,1 ml, 21 mmoles). La reacción es ligeramente exotérmica y aparece un color amarillo. La reacción se calentó a 0°C durante 15 minutos y se agitó a 0°C durante 2 horas. Se formó una suspensión blanca. La reacción se enfrió a -78°C y se añadió 4-fluorobenzaldehído (1,52 g, 1,29 ml, 12,0 mmoles) en tetrahidrofurano (6,55 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche, rindiendo una suspensión naranja. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y una vez con cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo (1,058 g, 35%) tras la purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente. EM PAI (m/e): 303,1 (100) [(M+H)⁺].

15 b) (2-Amino-piridín-3-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol

20 A una solución de N-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridín-2-il}pivalamida (890 mg, 2,94 mmoles) en etanol (44 ml) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (7,36 ml, 14,7 mmoles). Se calentó la reacción a 100°C durante 5 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (548 mg, 85%) sin purificación adicional. EM PAI (m/e): 219,2 (61) [(M+H)⁺], 201,2 (100) [(M-H₂O+H)⁺].

25 c) (2-Amino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol

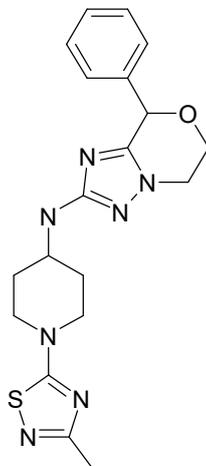
30 Preparado análogamente al Ejemplo 1e-f), partiendo de (2-amino-piridín-3-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol. Se obtuvo el compuesto del título tras el vertido de la reacción en agua, el lavado y el secado, en forma de un sólido blanco (rendimiento: 63% en 2 etapas). EM PAI (m/e): 259,1 (19) [(M+H)⁺], 241,2 (100). RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (dd, 2H), 6,89 (t, 2H), 6,08 (m, 2H), 6,02 (br s, 2H).

35 d) (4-Fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)metanol y {8-[(4-fluoro-fenil)-metoxi-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

40 Preparado análogamente al Ejemplo 219f), partiendo de (2-amino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)(4-fluorofenil)metanol y 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ona. Como agente reductor se utilizó decaborano 1 eq. en metanol a 50°C durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente, rindiendo en la elución en primer lugar {8-[(4-fluoro-fenil)-metoxi-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina (rendimiento: 4%) en forma de aceite incoloro. EM PAI (m/e): 454,3 (100) [(M+H)⁺], 422,2 (98), 241,2 (98). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,22 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,00 (t, 2H), 6,83 (t, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (br t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (br d, 2H), 1,64 (m, 2H).

50 (4-Fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)metanol eluido en segundo lugar y que se purificó mediante HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento: 42%). EM PAI (m/e): 440,2 (100) [(M+H)⁺], 422,1 (69). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,50 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,11 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,10 (br s, 1H), 6,07 (br s, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (br d, 2H), 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 264

N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-c][1,4]oxazín-2-amina

5

a) Metil éster de ácido (2-oxo-etoxi)-fenil-acético

Se disolvió metil éster de ácido aliloxi-fenil-acético (descrito en EJOC 2000, 3145-3163; e g, 14,5 mmoles) en diclorometano (300 ml) y se enfrió a -75°C. Se burbujeó O₃ a través de la solución durante 6 horas hasta que la solución adquirió un color azul. Se burbujeó argón a través de la solución durante 1 hora, después se añadió sulfuro de dimetilo (9,04 g, 10,8 ml, 145 mmoles) a la mezcla de reacción y se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre 50 g de paquete flash de SiO₂ utilizando el gradiente de EtOAc al 10-100% en heptano durante 60 minutos, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (2,72 g, 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,75 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,03 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

b) 2-(2-(2-Metoxi-2-oxo-1-feniletoksi)etiliden)hidrazincarboxilato de terc-butilo

Se disolvieron metil éster de ácido (2-oxo-etoxi)-fenil-acético (2,7 g, 13,0 mmoles) y carbazato de terc-butilo (1,75 g, 13,0 mmoles) en tolueno (290 ml) y se calentaron a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 100 g, EtOAc al 0-100% en heptano durante 60 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo (2,81 g, 67%).

EM PAI (m/e): 323,3 (42) [(M+H)⁺], 267,1 (100) [M-tBu]⁺.
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,85 (bs, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 4,94 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

c) 2-(2-(2-Metoxi-2-oxo-1-feniletoksi)etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

Se hidrogenó 2-(2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletoksi)etilidén)hidrazincarboxilato de terc-butilo (4,7 g, 14,6 mmoles) en MeOH (175 ml) a 3,5 bar y 30°C durante 20 horas en una botella Parr en presencia de níquel de Raney (4,69 g, 37,2 mmoles). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. Se evaporó el solvente, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite marrón (4,5 g, 95%) que se utilizó en forma cruda para la reacción siguiente.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,47-7,33 (m, 5H), 6,30 (bs, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

d) 4-Amino-2-fenilmorfolín-3-ona

Se calentó 2-(2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletoksi)etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (390 mg, 1,2 mmoles) en agua (85 ml) a 95°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (183 mg, 79%).

EM PAI (m/e): 193,2 (100) [(M+H)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,45-7,33 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 4,54 (bs, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H).

e) 8-Fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-c][1,4]oxazín-2-amina

Se disolvieron 4-amino-2-fenilmorfolín-3-ona (175 mg, 910 μ moles) y cianamida (230 mg, 179 μ l, 5,46 mmoles) en etanol (4 ml). Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (260 mg, 209 μ l, 1,37 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo a 80°C durante 24 horas.

Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió trietilamina (461 mg, 634 μ l, 4,55 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo a 80°C durante 3 días.

La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de bicarbonato sódico y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre 10 g de paquete flash de NH₂ utilizando un gradiente de MeOH al 0-15%/NH₃ (9:1) en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (41 mg, 21%).

EM PAI (m/e): 217,3 (100) [(M+H)⁺].

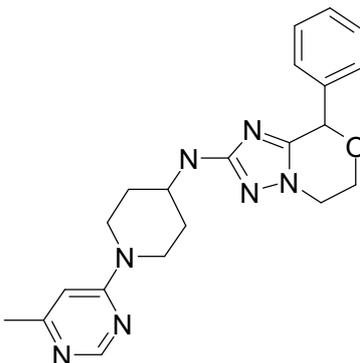
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40-7,37 (m, 5H), 5,75 (s, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 4H).

f) N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-c][1,4]oxazín-2-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 261a, utilizando 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,4]oxazín-2-amina y 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 1d). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca.

EM PAI (m/e): 398,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42-7,37 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 4,30-4,08 (m, 5H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).

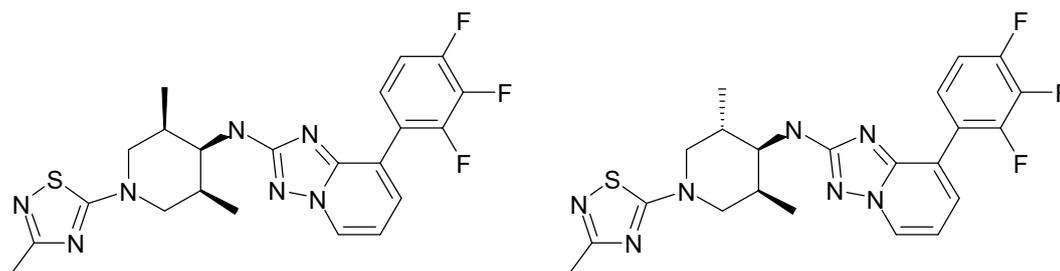
Ejemplo 265N-(1-(6-Metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazol[5,1-b][1,4]oxazín-2-amina

Preparado análogamente al Ejemplo 264, utilizando 1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ona (ver el Ejemplo 93b) en la etapa f). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido.

EM PAI (m/e): 392,2 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,43 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 4H), 4,14-4,07 (m, 3H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 266 y 267N-((3R,4S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina yN-((3S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



a) Terc-butil éster de ácido (3S,5R)-3,5-dimetil-4-oxo-piperidín-1-carboxílico

- 5 Una suspensión de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidín-4-ona (preparada según A.A. Calabrese *et al.*, patente US nº 2005/0176772, preparación 12-14) (2,08 g, 9,57 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (2,3 g, 2,42 ml, 10,5 mmoles) y paladio sobre carbono (al 10%) (306 mg, 287 μ moles) en etanol (47,5 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración, se lavó por completo con MeOH y se evaporaron los solventes, rindiendo el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,38 g).
- 10 EM PAI (m/e): 172,2/100 [(M-tBu)⁺].
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4,36 (bs, 2H), 2,70-2,51 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,03-1,01 (d, 6H).

b) Terc-butil éster de ácido

3,5-dimetil-4-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino]piperidín-1-carboxílico de terc-butilo

- 15 A una solución de 8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-c) (300 mg, 1,14 mmoles) y hexacloroetano (296 mg, 1,25 mmoles) en THF seco (8 ml) se añadió trietilamina (287 mg, 396 μ l, 2,84 mmoles) bajo una atmósfera de argón seguido de trimetilfosfina (1 M en THF, 1,25 ml, 1,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se añadió (3R,5S)-terc-butil-3,5-dimetil-4-oxopiperidín-1-carboxilato (315 mg, 1,25 mmoles) y la mezcla se calentó a 150°C en un horno microondas durante 3 horas. Se añadió una solución de decaborano (139 mg, 148 μ l, 1,14 mmoles) en MeOH (3 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadió decaborano adicional (139 mg, 148 μ l, 1,14 mmoles) en MeOH (3 ml) y se agitó a 50°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre 70 g de paquete flash de SiO₂ utilizando un gradiente de EtOAc de 0 a 100% en heptano durante 35 minutos, proporcionando el compuesto del título en forma de espuma blanquecina (208 mg, 39%), en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
- 20 EM PAI (m/e): 476,2/420,2/376,3 (13/40/62) [(M+H)⁺]/(M-tBu)⁺/(M-Boc)⁺].

30 c) 3,5-Dimetil-piperidín-4-il)-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-amina

- A una solución de 3,5-dimetil-4-(8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 421 μ moles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (336 mg, 227 μ l, 2,94 mmoles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido trifluoroacético adicional a 0°C (336 mg, 227 μ l, 2,94 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El producto se coevaporó con tolueno. Se aisló el compuesto del título en forma de sólido blanco (106 mg, 67%), en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
- 35 EM PAI (m/e): 376,5 (100) [(M+H)⁺].

d) N-((3R,4S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y

N-((3S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

- Una solución desgasificada de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (14,9 mg, 42,6 μ moles) y acetato de paladio (II) (4,78 mg, 21,3 μ moles) en dioxano (2 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió a una solución de N-(3,5-dimetilpiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (100 mg, 266 μ moles), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (39,4 mg, 293 μ moles) y terc-butóxido sódico (38,4 mg, 400 μ moles) en dioxano (2 ml). A través de la solución se burbujeó argón durante 5 minutos, después se calentó a 150°C en un horno microondas durante 30 minutos. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano) y nuevamente se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, EtOAc al 0-100% en heptano), rindiendo:
- 50

Ejemplo 266:

N-((3R,4S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina en forma de sólido blanquecino (45 mg, 36%).

5 EM PAI (m/e): 474,1 (100) [(M+H)⁺].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,34-8,31 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,59-4,56 (d, 1H), 4,24-4,19 (dt, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,03-1,00 (d, 6H) y

10 Ejemplo 267:

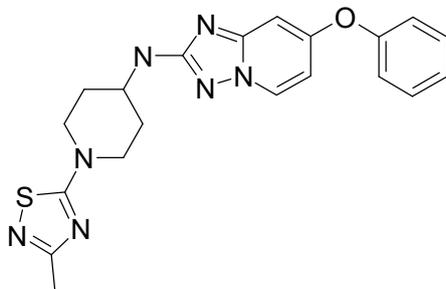
N-((3S,5S)-3,5-Dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina en forma de sólido blanquecino (23 mg, 18%).

EM PAI (m/e): 474,2 (100) [(M+H)⁺].

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,34 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,57-4,54 (d, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,56-3,55 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,09-1,07 (d, 3H), 1,02-1,00 (d, 3H).

Ejemplo 268

20 N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-7-fenoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



Preparado análogamente al Ejemplo 260, utilizando (7-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina (ver el Ejemplo 261a) en lugar de (6-bromo-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina.

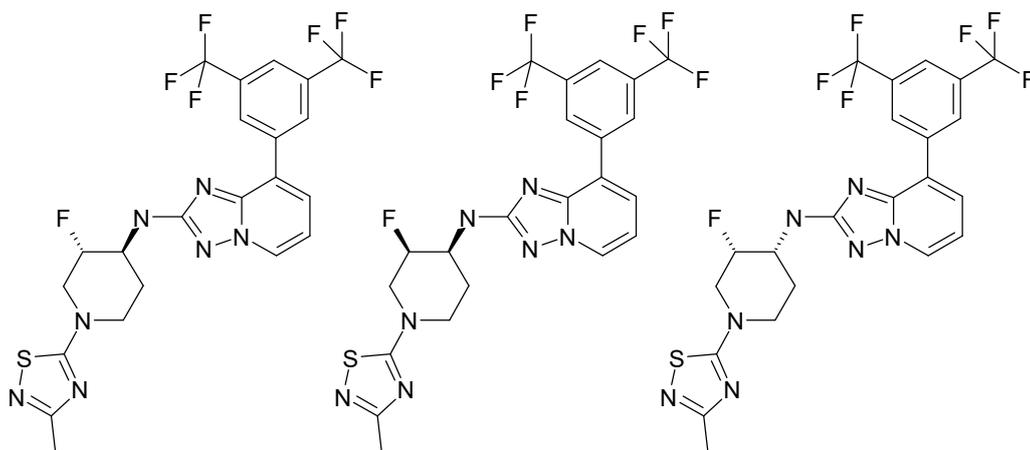
25 EM PAI (m/e): 408,4 (100) [(M+H)⁺].

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21-8,18 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 3H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H).

Ejemplos 269 y 270 y 271

35 (3SR,4SR), (3R,4S) y

(3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

a) Terc-butil éster de ácido

4-[8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino]-3-fluoro-piperidín-1-carboxílico de terc-butilo

5
 A una suspensión de 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-c) (80 mg, 231 μ moles) y hexacloroetano (65,6 mg, 277 μ moles) bajo argón en THF seco (4 ml) se añadió trietilamina (70,1 mg, 96,6 μ l, 693 μ moles) seguido de trimetilfosfina (1 M en THF, 277 μ l, 277 μ moles). La mezcla de
 10
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añadió 3-fluoro-4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 238b, 60,2 mg, 277 μ moles) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un horno microondas. Se añadió una solución de decaborano (28,2 mg, 30,0 μ l, 231 μ moles) en metanol seco (1 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). Se aisló el compuesto del título en forma de espuma blanquecina (107 mg, 85%), en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
 15
 EM PAI (m/e): 548,3/492,2 (33/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].

b) [8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-piperidín-4-il]-amina

20
 A una solución de terc-butil éster de ácido 4-[8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino]-3-fluoro-piperidín-1-carboxílico (180 mg, 329 μ moles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (262 mg, 177 μ l, 2,3 mmoles) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido trifluoroacético adicional (262 mg, 177 μ l, 2,3 mmoles) y se agitó a 40°C durante 6 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El producto se coevaporó dos veces con tolueno. Se aisló el compuesto del título en forma de espuma amarillo pálido (142 mg, 96%), en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
 25
 EM PAI (m/e): 448,2/428,2 (32/100) [(M+H)⁺/(M-tBu)⁺].

c) [8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

35
 Una solución desgasificada de acetato de paladio (II) (2,73 mg, 12,2 μ moles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (8,52 mg, 24,3 μ moles) en dioxano (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió a una solución de 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (68 mg, 152 μ moles), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (24,5 mg, 182 μ moles) y terc-butóxido sódico (21,9 mg, 228 μ moles) en dioxano (2 ml). A través de la solución se burbujó argón durante 5 minutos, después se calentó a 150°C en un horno microondas durante 45 minutos. Nuevamente se añadió una solución desgasificada de acetato de paladio (II) (3,1 mg, 13,8 μ moles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (9,69 mg, 27,6 μ moles) en dioxano (1 ml), seguido de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (24,5 mg, 182 μ moles) y se calentó durante 45 minutos adicionales a 150°C. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). Se aisló el compuesto del título en forma de aceite incoloro (30 mg, 36%), en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
 40
 EM PAI (m/e): 546,7 (100) [(M+H)⁺].

45

d) (3SR,4SR), (3R,4S) y (3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 Se separó la mezcla de isómeros cis y trans mediante cromatografía fluida supercrítica (SFC) sobre una columna Chiralpak AD-H utilizando etanol y CO₂ como eluyente para proporcionar el isómero trans en forma de racemato (Ejemplo 269) y los dos enantiómeros cis (Ejemplos 270 y 271) sin asignación de la configuración absoluta a los enantiómeros.

10 Ejemplo 269:

(3SR,4SR)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

15 Tiempo de retención: 4,00/4,33 minutos.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,88-4,66 (m, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,23-4,02 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 2H), 2,60-1,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

20 Ejemplo 270:

(3R,4S)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina o enantiómero

Tiempo de retención: 5,06 minutos.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,11-4,98 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,44-3,96 (m, 3H), 3,53-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 271:

(3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina o enantiómero

30 Tiempo de retención: 6,33 minutos.

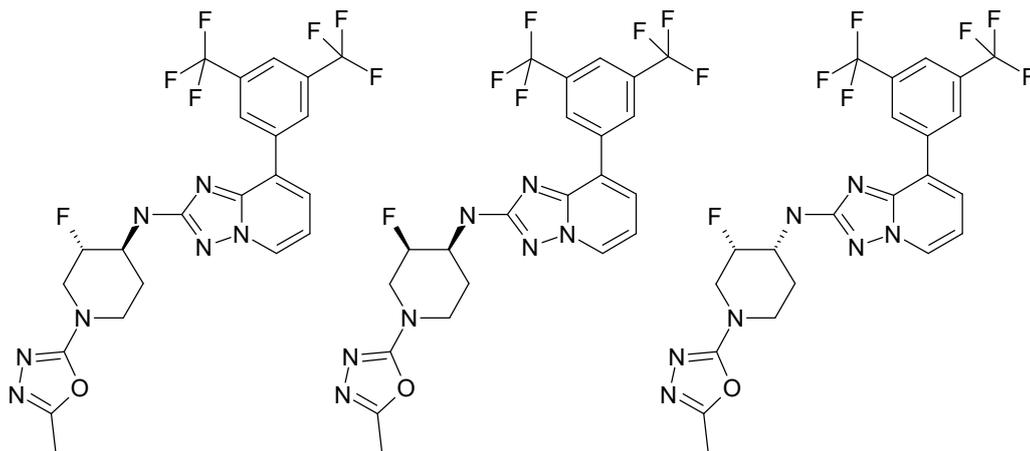
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,14-4,98 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,44-3,97 (m, 3H), 3,53-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H).

Ejemplos 272 y 273 y 274

35

(3SR,4SR), (3R,4S) y

(3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina



40

a) [8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

- 45 Una solución de 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 269b, 68 mg, 152 μmoles), 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (32,2 mg, 198 μmoles) y diisopropiletilamina (39,3 mg, 53,1 μl, 304 μmoles) disuelta en dioxano seco (2 ml) se agitó a 70°C durante 12 horas y después a 110°C durante 1

hora. Se añadieron cantidades adicionales de diisopropiletilamina (39,3 mg, 53,1 μ l, 304 μ moles) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (32,2 mg, 198 μ moles) y se calentaron a 110°C durante una hora adicional. El solvente se evaporó y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). Se aisló el compuesto del título en forma de aceite incoloro (46 mg, 57%), en

5 forma de una mezcla de isómeros cis y trans.
EM PAI (m/e): 530,1/510,3 (100/27) [(M+H)⁺]/(M-tBu)⁺].

b) (3SR,4SR), (3R,4S) y

10 (3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidí n-4-il]-amina

Se separó la mezcla de isómeros cis y trans mediante cromatografía fluida supercrítica (SFC) sobre una columna Chiralpak AD-H utilizando etanol y CO₂ como eluyente para proporcionar el isómero trans en forma de racemato (Ejemplo 272) y los dos enantiómeros cis (Ejemplos 273 y 274) sin asignación de la configuración absoluta a los

15 Ejemplo 272:

(3SR,4SR)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

20 Tiempo de retención: 4,11/4,37 minutos.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,11-4,64 (m, 2H), 4,40-4,01 (m, 2H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,49-3,15 (m, 2H), 2,57-1,77 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

25 Ejemplo 273:

(3R,4S)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

30 Tiempo de retención: 5,72 minutos.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,40-3,98 (m, 3H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H).

35 Ejemplo 274:

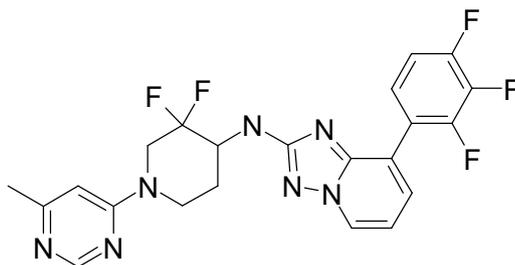
(3S,4R)-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina

Tiempo de retención: 8,18 minutos.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (s, 2H), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,40-3,98 (m, 3H), 3,41-3,14 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H).

40 Ejemplo 275

N-(3,3-Difluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



45 a) Terc-butil éster de ácido

3,3-difluoro-4-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino]piperidín-1-carboxílico de terc-butilo

A una suspensión de 8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (preparada análogamente al Ejemplo 66a-c, 200 mg, 757 μ moles) y hexacloroetano (215 mg, 908 μ moles) bajo argón en THF seco (10 ml) se añadió trietilamina (230 mg, 317 μ l, 2,27 mmoles) seguido de trimetilfosfina (1 M en THF, 908 μ l, 908 μ moles). La mezcla de

50 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añadió 3,3-difluoro-4,4-dihidropiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 247e, 230 mg, 908 μ moles) y la mezcla se calentó a 150°C en un horno microondas durante 30 minutos. Se añadió una solución de decaborano (92,5 mg, 98,4 μ l, 757 μ moles) en MeOH (1 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Nuevamente se añadió una solución de decaborano (92,5 mg, 98,4 μ l, 757 μ moles) en MeOH (5 ml) y se calentó a

70°C durante 18 horas. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano), en la que se aislaron 85 mg de intermediario imina, terc-butil éster de ácido 3,3-difluoro-4-[(E)-8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilimino]-piperidín-1-carboxílico, que nuevamente se disolvió en MeOH seco (3 ml). Se añadió decaborano (21,6 mg, 23,0 µl, 177 µmoles) y se calentó a 70°C durante 30 minutos. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó (conjuntamente con fracciones de producto impuro de la primera cromatografía) mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano), rindiendo el compuesto del título en forma de espuma blanca (300 mg, 82%).
EM PAI (m/e): 484,3/ 428,1/ 384,2 (13/ 100/ 41) [(M+H)⁺/ (M-tBu)⁺/ (M-Boc)⁺].

15 b) N-(3,3-Difluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

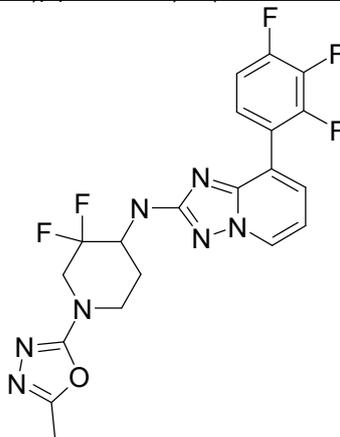
A una solución de terc-butil éster de ácido 3,3-difluoro-4-(8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidín-1-carboxílico (110 mg, 228 µmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C se añadió TFA (182 mg, 123 µl, 1,59 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió TFA adicional (182 mg, 123 µl, 1,59 mmoles) y se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo, las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los solventes. El producto se coevaporó cuatro veces con tolueno. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (87 mg, 100%).
EM PAI (m/e): 384,2 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,36-8,34 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,87-4,84 (d, 1H), 4,33-4,16 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,99-2,72 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H).

30 c) N-(3,3-Difluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Una solución de N-(3,3-difluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (75 mg, 196 µmoles), 4-cloro-6-metilpirimidina (27,7 mg, 215 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (37,9 mg, 49,9 µl, 293 µmoles) en dioxano (4 ml) se calentó a 150°C en un horno microondas durante 1 hora. Se añadieron cantidades adicionales de 4-cloro-6-metilpirimidina (27,7 mg, 215 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (37,9 mg, 49,9 µl, 293 µmoles) y se calentaron a 150°C en un horno microondas durante una hora adicional. Además, se añadieron cantidades adicionales de 4-cloro-6-metilpirimidina (27,7 mg, 215 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (37,9 mg, 49,9 µl, 293 µmoles) y se calentaron a 110°C durante 12 horas. El material crudo se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido (25 mg, 22%).
EM PAI (m/e): 476,1 (100) [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,55 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,94-4,91 (d, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 3,39-3,11 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H).

45 Ejemplo 276

N-(3,3-Difluoro-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



Una solución de N-(3,3-difluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (ver el Ejemplo 275b, 75 mg, 196 μ moles), 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (41,5 mg, 254 μ moles) y diisopropiletilamina (50,6 mg, 68,3 μ l, 391 μ moles) disueltos en dioxano seco (4 ml) se agitó a 110°C durante 3 horas. Se añadieron cantidades

5 adicionales de diisopropiletilamina (50,6 mg, 68,3 μ l, 391 μ moles) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (41,5 mg, 254 μ moles) y se calentaron a 110°C durante 12 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash (gel de sílice, 70 g, MeOH al 0-15%/NH₄OH (9:1) en diclorometano). El compuesto del

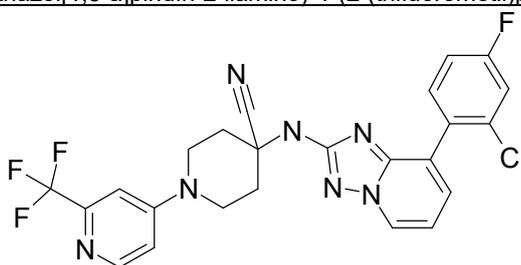
título se obtuvo en forma de una espuma blanca (36 mg, 40%).

EM PAI (m/e): 466,0 (100) [(M+H)⁺].

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,37-8,34 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,43-4,17 (m, 2H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 277

15 4-(8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-carbonitrilo



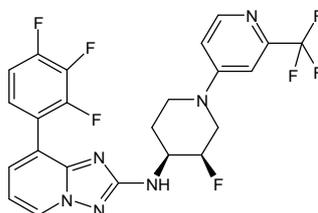
20 A una suspensión de la 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (50 mg, 0,19 mmoles) y hexafluoroetano (54 mg, 0,226 mmoles) en THF (1,5 ml) se añadió trietilamina (79 μ l, 0,57 mmoles) seguido de trimetilfosfina (1 M en THF, 0,226 ml, 0,23 mmoles) y la mezcla resultante se agitó bajo argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió la cetona 1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-ona (46 mg, 0,19 mmoles) y la mezcla resultante se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió cianuro de

25 trimetilsililo (48 μ l, 0,38 mmoles), seguido de MeOH (1,5 ml), seguido de ácido acético (44 μ l, 0,75 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 0-20% en heptano) proporcionó el

30 compuesto del título (20 mg, 21%) en forma de una espuma blanca.
EM PAI (m/e): 516,2 [(M+H)⁺].

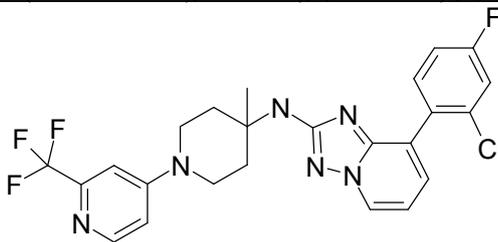
Ejemplo 278

35 N-((3RS,4SR)-3-Fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina



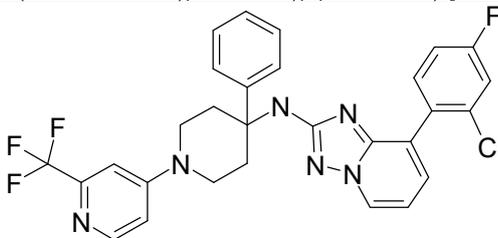
Se hizo reaccionar (cis, rac)-N-(3-fluoropiperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina (Ejemplo 238f) con 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina análogamente al Ejemplo 242, proporcionando el compuesto del

40 título en forma de una espuma blanquecina (rendimiento: 33%).
EM PAI (m/e): 511,1 [(M+H)⁺].
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,36 (d, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,31 (tt, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,14 (td, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,96 (qd, 1H).

Ejemplo 2798-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

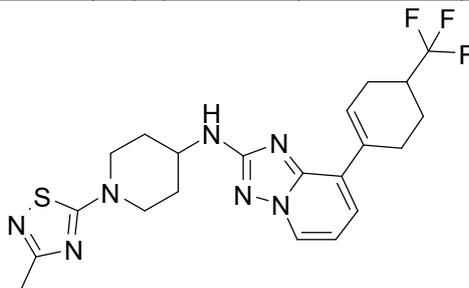
5 Preparado análogamente al Ejemplo 234, utilizando 4-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-carbonitrilo (100 mg, 0,19 mmoles) en lugar de 4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5

10 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (25 mg, 26%).
EM PAI (m/e): 505,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2808-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-(4-fenil-1-(2-trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

15 Preparado análogamente al Ejemplo 279, utilizando bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 0,582 ml, 0,582 mmoles) en lugar de bromuro de metilmagnesio.
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (19 mg, 17%).
EM PAI (m/e): 567,2 [(M+H)⁺].

20

Ejemplo 281N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-enil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

25 a) 1-(2-Aminopiridín-3-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol y 3-(4-trifluorometil-ciclohex-1-enil)-piridín-2-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 262, etapa a-b), partiendo de N-(piridín-2-il)pivalamida y 4-(trifluorometil)ciclohexanona. Se obtuvo 3-(4-trifluorometil-ciclohex-1-enil)-piridín-2-ilamina tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 19:1 (v/v) como eluyente en forma de un sólido blanco (rendimiento: 26% en 2 etapas).
EM PAI (m/e): 243,3 (100) [(M+H)⁺], 226,3 (14).
1-(2-Aminopiridín-3-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol eluido en segundo lugar en forma de un sólido blanco (rendimiento: 15% en 2 etapas).
EM PAI (m/e): 261,1 (100) [(M+H)⁺], 243,3 (52).

30

35

b) 8-(4-Trifluorometil)ciclohex-1-enil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 1e-f, partiendo de 3-(4-trifluorometil-ciclohex-1-enil)-piridín-2-ilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento: 84% en 2 etapas) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

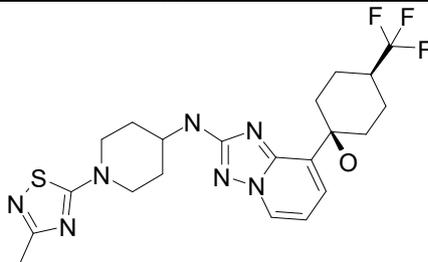
EM PAI (m/e): 283,1 (100) [(M+H)⁺].

c) N-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-enil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

Preparada análogamente al Ejemplo 219f, partiendo de 8-(4-trifluorometil)ciclohex-1-enil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona. Como agente reductor se utilizaron 4 equivalentes de borohidruro sódico en etanol a 70°C durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 44%).

EM PAI (m/e): 464,2 (100) [(M+H)⁺], 243,2 (26).

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (br s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,79 – 2,45 (m, 4H), 2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 3H), 1,59 (m, 3H).

Ejemplo 2821-(2-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanola) 1-(2-Amino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol

Preparada análogamente al Ejemplo 1e-f, partiendo de 1-(2-aminopiridín-3-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento: 81% en 2 etapas) tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

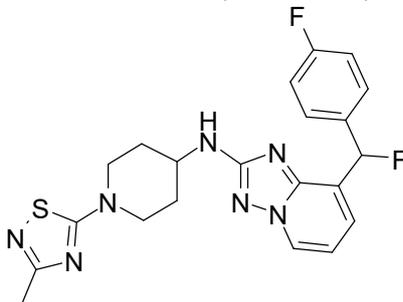
EM PAI (m/e): 301,2 (40) [(M+H)⁺], 283,1 (100).

b) 1-(2-(1-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol

Preparada análogamente al Ejemplo 219f), partiendo de 1-(2-amino-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)-4-(trifluorometil)ciclohexanol y 1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ona. Como agente reductor se utilizaron 4 equivalentes de borohidruro sódico en etanol a 70°C durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título tras la cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente en forma de un sólido blanco (rendimiento: 46%).

EM PAI (m/e): 482,3 (100) [(M+H)⁺], 464,2 (29), 243,2 (37).

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,51 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,68 – 2,42 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,61 (m, 3H).

Ejemplo 2838-(Fluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-2-amina

5

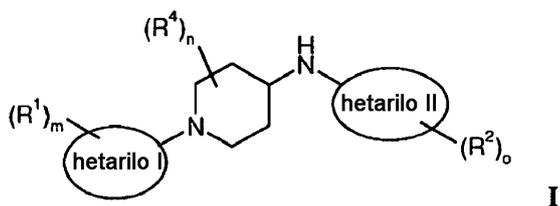
A una solución de (4-fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridín-8-il)metanol (72 mg, 164 μ moles) en diclorometano (0,82 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (58,7 mg, 48,1 μ l, 328 μ moles). La mezcla de reacción adquirió un color amarillo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,1 mg, 27%) tras la purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

EM PAI (m/e): 442,4 (44) [(M+H)⁺], 422,1 (100).
 RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,29 (d, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,06 (t, 2H), 6,90 (d, *J* = 44,7 Hz, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,35 (br t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (br d, 2H), 1,65 (m, 2H).

20

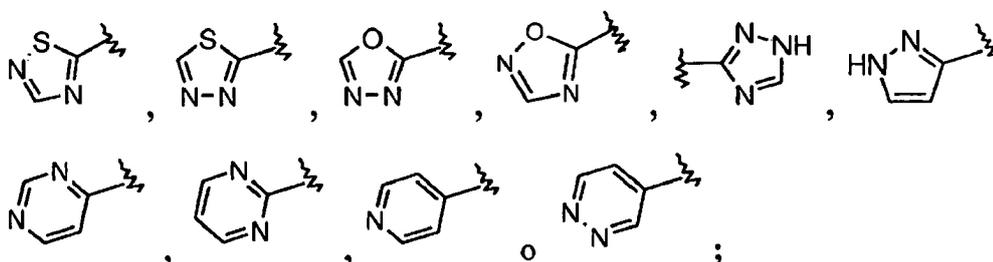
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

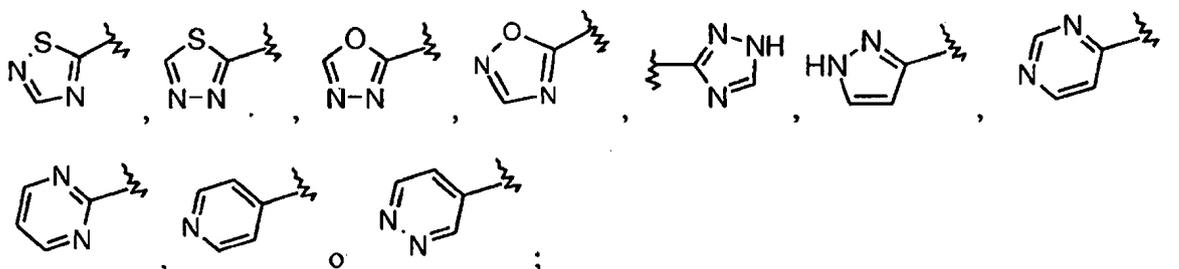


en la que:

hetarilo I es un grupo heteroarilo de cinco o seis elementos, que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de entre O, S o N y que se selecciona de entre el grupo que consiste de:



es un grupo heteroarilo de cinco o seis elementos, que contiene 1 a 3 heteroátomos tal como se ha definido para hetarilo I, anteriormente, o es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre S, O o N, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y que se selecciona de entre el grupo que consiste de:



R¹ es alquilo-C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno o halógeno,

R² es halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo o benzo[1,3]dioxolilo, o es -(CHR)_p-fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₇ sustituido con halógeno, dimetilamino, -(CH₂)_p-NHC(O)O-alquilo C₁₋₇, o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, y R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, o es cicloalqueno o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis elementos, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, tal como se ha indicado anteriormente, que se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o dimetilamino, o es O-fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o C(O)O-alquilo C₁₋₇,

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, ciano o fenilo,

R⁴ es alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o halógeno,

p es 0 ó 1,

n es 0, 1 o 2; en el caso de que n sea 2, R⁴ puede ser igual o diferente,

m es 0, 1 o 2; en el caso de que m sea 2, R¹ puede ser igual o diferente,

o es 0, 1, 2 o 3; en el caso de que o sea 2 o 3, R² puede ser igual o diferente,

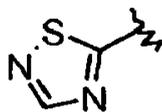
o a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas de los mismos, con la excepción de:

piridín-4-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,4]bipiridinil-4-il)-amina

(5-cloro-6-etil-pirimidín-4-il)-(1-pirimidín-2-il-piperidín-4-il)-amina
 4-piridín-amina, 6-cloro-N-[1-[5-(1-metiletil)-2-pirimidínil]-4-piperidínil]- y
 4-pipetidina, N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(4-piridinil)-

5

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:



10 y hetarilo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos según la reivindicación 1.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 2, en el que los compuestos son:

15

[8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

20

[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

25

[8-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

30

[8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

35

[8-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

40

(8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

45

[8-(3,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

50

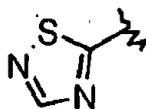
[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina

55

[8-(6-metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(6-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina

- [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-y1]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 5 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 10 [1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 3-(2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzoniitrilo
 N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amin
 a
 8-(2,3-diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,4-diclorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 15 8-(3-clorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 [8-(5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-
 -amina
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-a
 mina
 20 N-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amin
 a
 [8-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-cloro-fenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 25 [8-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amin
 a
 [8-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2-fluoro-piridín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 (8-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 30 [8-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-
]-amina
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-
 -il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 35 (*cis*,
rac)-N-(3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridí
 n-2-amina
 (3*S*,4*R*)- y
 (3*R*,4*S*)-N-(3-fluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi
 ridín-2-amina
 40 (*cis*,
rac)-[3-fluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-
 amina
 (*cis*,
rac)-[3,4-difluoro-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-[8-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-
 2-il]-amina
 45 N-(3,3-difluoro-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-
 2-amina
 4-cloro-3-(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzoniitrilo
 (4-fluorofenil)(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)methanol
 50 or
 N-((3*S*,5*S*)-3,5-dimetil-1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]
]piridín-2-amina.

55 4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:



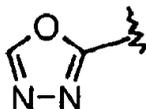
60 y hetarilo II es un grupo heteroarilo de cinco o seis elementos, que contiene 1 a 3 heteroátomos según la reivindicación 1.

5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 4, en el que los compuestos son:

5
 [1-(3,5-dicloro-bencil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(3-cloro-bencil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-il]-amina
 2-[2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidín-4-il]-propán-2-ol
 2-{6-(4-cloro-fenil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il}-propán-2-ol or
 2-{6-(4-cloro-bencil)-2-[1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperidín-4-ilamino]-pirimidín-4-il}-propán-2-ol.

6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:

10



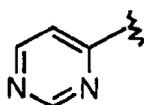
y hetarilo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos según la reivindicación 1.

15 7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 6, en el que los compuestos son:

20
 [1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 25 [8-(2,3-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 3-(2-(1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo
 [8-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina
 3-(2-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzocitrilo
 N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidín-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 30
 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-amina.

8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:

35



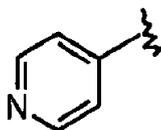
y hetarilo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos según la reivindicación 1.

40 9. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 8, en el que los compuestos son:

45
 2-{8-(4-cloro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 50 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-amina
 [8-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(6-fluoro-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina

- 5 [8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(2-cloro-tiofén-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(2,3,4-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 [8-(6-metoxi-piridín-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-cloro-4-fluono-fenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 10 [8-(3,4-dicloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-[8-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina
 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 3-{2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il}-benzonitrilo
 [8-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 15 [8-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 [8-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 terc-butil
 4-(6-metil-2-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)-5,6-dihidropiridine-1(2H)-carboxilato
 20 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-etoxipirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 25 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropirimidín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 2-{8-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina
 30 [4-(3,4-difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-2-il]-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 (cis, rac)-[8-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-[3-fluoro-1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-il]-amina
 (cis, rac)-N-(3-fluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 35 2-{8-(4-fluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol
 2-{8-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1-(6-metil-pirimidín-4-il)-piperidín-4-ilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-5-il}-propán-2-ol o
 40 N-(3,3-difluoro-1-(6-metilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina.

10. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:



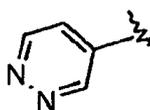
y hetarilo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos según la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 10, en el que los compuestos son:

- 50 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3-clorofenoxi)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 55 (2'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-[8-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-amina,
 3-(2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)benzonitrilo
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,

8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 5 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 6-cloro-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6,8-bis(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-etoxifenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-etoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 10 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-4-(3,4-difluorofenil)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4-fluoropiperidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 15 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(4,4-difluoropiperidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1-(2-cloropiridín-4-il)piperidín-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pi
 ridín-6-ol
 N-(1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-
 2-amina,
 20 [8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-(2'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro
 -2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amina,
 1-(2-cloropiridín-4-il)-4-(8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamino)piperidíne-4-carbonitrilo
 (*cis*,
rac)-N-(1-(2-cloropiridín-4-il)-3-fluoropiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 25 (*cis*,
rac)-N-(3-fluoro-1-(2-metoxipiridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ami
 na,
 N-(1-(2-cloropiridín-4-il)-4-fenilpiperidín-4-il)-8-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina,
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-
 30 amina,
 N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-8-(2,3,4-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(2,4-difluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-a
 mina or
 35 4-(8-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)piperidíne-4-
 carbonitrilo.

12. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que hetarilo I es:



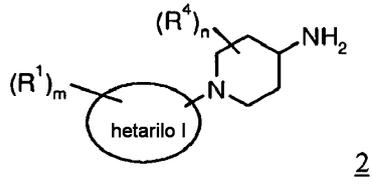
y hetarilo II es un sistema bicíclico de anillos que contiene 1 a 4 heteroátomos según la reivindicación 1.

13. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 12, en el que los compuestos son:

8-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(3,4-difluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina
 6-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina or
 8-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-N-(1-(6-metilpiridazin-4-il)piperidín-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina.

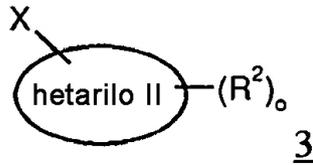
14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo el procedimiento:

55 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

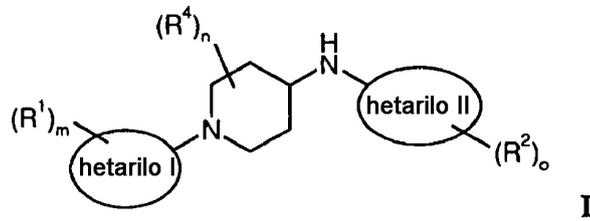


con un compuesto de fórmula:

5



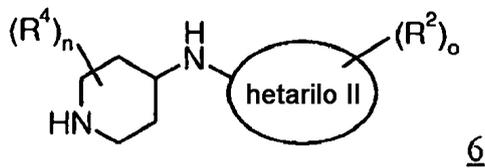
produciendo un compuesto de fórmula:



10

en la que X es halógeno y los grupos adicionales presentan el significado indicado en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15

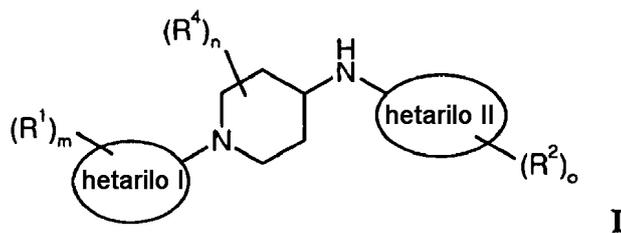


con un compuesto de fórmula:

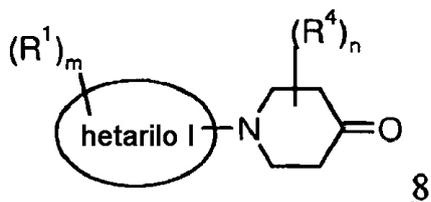
20



produciendo un compuesto de fórmula:

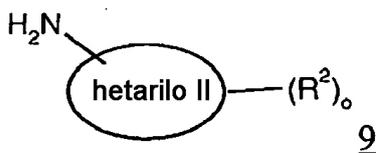


en la que X es halógeno y los grupos adicionales presentan el significado indicado en la reivindicación 1, o
 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



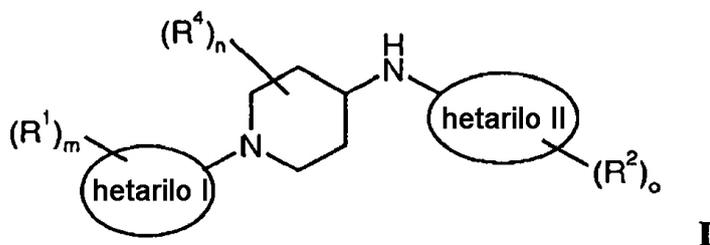
5

con un compuesto de fórmula:



10

produciendo un compuesto de fórmula:



15

en la que los grupos presentan el significado indicado anteriormente y R^3 es hidrógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

15. Medicamento que contiene uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

16. Medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.

30

17. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.

35

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.