

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 650**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012 PCT/IB2012/054775**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13038362**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12769172 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2755976**

54 Título: **3-(quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridinas 6-sustituidas como inhibidores de tirosina quinasa c-Met**

30 Prioridad:

15.09.2011 WO PCT/CN2011/079695
23.07.2012 WO PCT/CN2012/079055

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, CHAO;
DENG, HAIBING;
GUO, HAIBING;
HE, FENG;
JIANG, LEI;
LIANG, FANG;
MI, YUAN;
WAN, HUIXIN;
XU, YAO-CHANG;
YU, HONGPING y
ZHANG, JI YUE (JEFF)

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 691 650 T3

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

DESCRIPCIÓN

3-(quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridinas 6-sustituídas como inhibidores de tirosina quinasa c-Met

La invención se refiere a los compuestos bicíclicos de la fórmula (I) y a las sales de los mismos, dichos compuestos para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, en particular con respecto a una enfermedad proliferativa, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a las combinaciones que comprenden un compuesto de la fórmula (I), y divulga procesos para la preparación de tales compuestos.

Introducción

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, referido en la presente como c-Met, es una tirosina quinasa receptora que se ha demostrado que se sobreexpresa y/o se altera genéticamente en una variedad de malignidades; de una manera específica, la amplificación genética y un número de mutaciones de c-Met se encuentran en diferentes tumores sólidos; véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 2007/126799. Además, la tirosina quinasa receptora c-Met está involucrada en los procesos de migración, invasión y morfogénesis que acompañan a la embriogénesis y a la regeneración del tejido. c-Met también está involucrada en el proceso de metástasis. Varias líneas de evidencia han indicado que c-Met tiene una función en la patogénesis tumoral. Las mutaciones de la línea germinal de ganancia de función en c-Met están asociadas con el desarrollo de carcinoma papilar de las células renales (PRCC) hereditario. La amplificación o las mutaciones en c-Met también se han reportado en las formas esporádicas de carcinoma papilar de las células renales, en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en el carcinoma gástrico, en el carcinoma pancreático y en el cáncer de pulmón. En casos seleccionados, se ha demostrado que estas alteraciones confieren dependencia del tumor en c-Met y/o resistencia a otras terapias dirigidas. En múltiples tumores clínicamente relevantes, se observan niveles elevados de c-Met, junto con su ligando único HGF/SF, a una alta frecuencia. Se ha reportado una correlación entre el aumento de expresión y el progreso de la enfermedad, metástasis y mortalidad de los pacientes en varios cánceres, incluyendo de vejiga, mama, carcinoma de células escamosas y carcinoma gástrico, así como leiomiomas y glioblastoma.

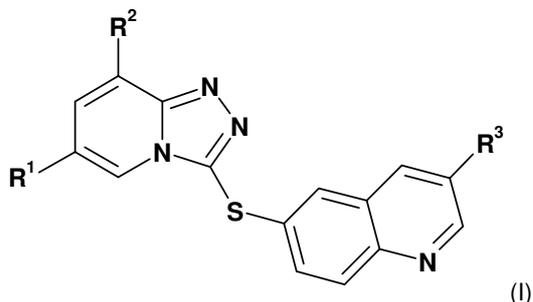
Los inhibidores de c-Met se han descrito en la técnica anterior. Por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números WO 2008/008539, WO 2009/091374, y WO 2010/007316 dan a conocer ciertos derivados de triazolopiridina que son útiles en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con c-Met. Las Publicaciones Internacionales Números, WO 2010/019899, 2010/007316, WO 2009/056692, WO 2010/089506, WO 2010/089507, WO 2010/089508, y WO 2010/089509 dan a conocer una variedad de compuestos heterocíclicos fusionados con diferentes clases de fracciones de heteroarilo de 9 a 10 miembros enlazadas por medio de un enlazador de -S-, cuyos compuestos son indicados para el tratamiento de las enfermedades mediadas por c-Met. El documento WO 2008/051808 divulga triazoles bicíclicos como moduladores de proteína quinasa. El documento WO 2010/019899 divulga compuestos bicíclicos como inhibidores de c-Met. Adicionalmente, las Solicitudes Internacionales de Patente Números WO 2011/018454, WO2012/107500 y WO 2011/020861 divulgan ciertos derivados de triazolo-piridazina sustituidos con una fracción de oxima o hidrazona enlazada a una fracción de quinolina potencialmente sustituida que son útiles en el tratamiento de los trastornos mediados por c-Met.

Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos adicionales que modulen, y en particular que inhiban, la c-Met. Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente son inhibidores de c-Met y tienen un número de aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades dependientes de la actividad de c-Met, en especial tumores sólidos o metástasis derivadas de los mismos. A través de la inhibición de c-Met, los compuestos de la invención también tienen utilidad como agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento de una condición inflamatoria que se deba a una infección.

De preferencia, los compuestos de la invención son metabólicamente estables, son no tóxicos, y demuestran pocos efectos secundarios. En adición, los compuestos preferidos de la invención existen en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada. Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) que tienen una actividad que es cuando menos similar, mejor o superior a la actividad de los compuestos de la técnica anterior, o de otros compuestos similares. Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) que tienen una buena selectividad de cinasa. En particular, los compuestos preferidos deben tener una alta afinidad con el receptor de c-Met, y deben mostrar una actividad antagonista funcional, mientras que deben tener poca afinidad con otros receptores de cinasa o con objetivos que se sepa que están asociados con efectos adversos. En un aspecto de la invención, los compuestos preferidos demuestran una actividad antagonista comparablemente baja contra el PDE3 humano que los derivados relacionados. Adicionalmente, los compuestos de la invención son metabólicamente estables, en particular con respecto a la degradación por las actividades enzimáticas de la oxidasa de aldehído. Los compuestos preferidos de la invención poseen propiedades farmacocinéticas favorables, tales como buena exposición y/o solubilidad *in vivo*, y en especial buena estabilidad metabólica, y/o no forman metabolitos con propiedades farmacológicas desfavorables. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen características favorables en más de uno de los ensayos descritos en la presente.

La presente invención divulga un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R¹ se selecciona a partir de:

5 (i) pirazolilo opcionalmente sustituido por alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH, y

(ii) -CR⁹=N-O-R¹⁰, en donde:

R⁹ es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); y,

10 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH;

R² se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; y

R³ se selecciona a partir de:

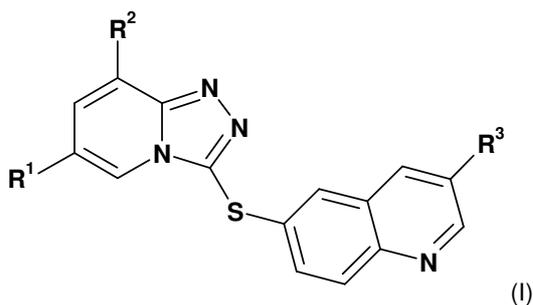
(i) -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹ opcionalmente sustituido, y

(i) -NHR⁴, en donde:

15 R⁴ se selecciona a partir de hidrógeno, -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo³ opcionalmente sustituido, y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno;

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I),



20

en donde:

R¹ es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo;

R² se selecciona a partir de hidrógeno y fluoro; y

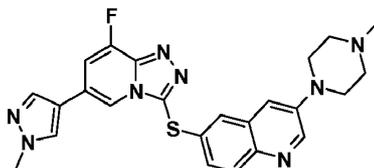
25 R³ es heterociclilo¹, en donde el heterociclilo¹ se selecciona a partir de piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo,

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se provee un compuesto de fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno.

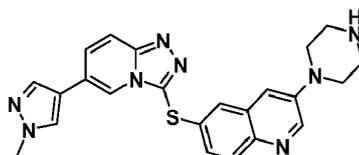
ES 2 691 650 T3

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula. (I), en donde el compuesto se selecciona de 6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina



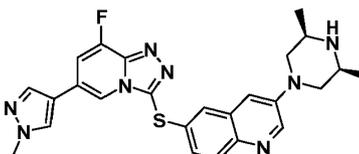
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(piperazin-1-il)quinolina



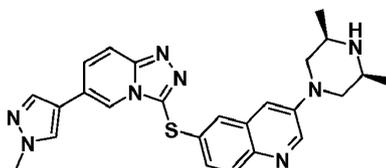
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

3-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



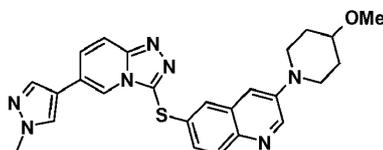
10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

3-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

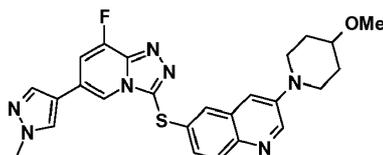
3-(4-Metoxipiperidin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



15

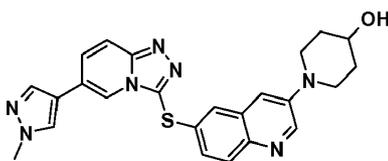
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolina



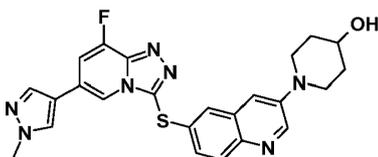
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 1-(6-((6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol



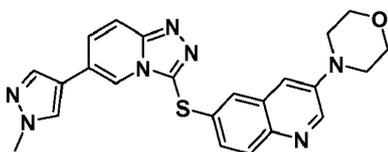
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

1-(6-((8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol



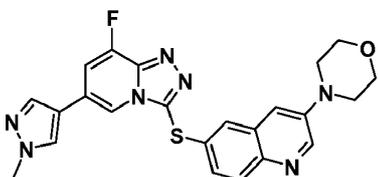
5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

4-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

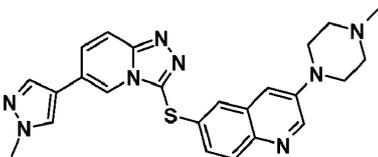
4-(6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina,



10

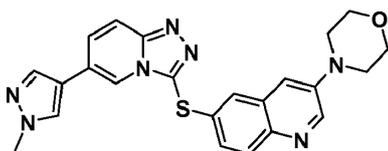
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, and

3-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]quinolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización se proporciona un compuesto de Fórmula. (I), en donde el compuesto es 4-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

20 Las siguientes definiciones generales se aplicarán en esta memoria descriptiva, a menos que se especifique de otra manera:

A menos que se especifique de otra manera, los términos “compuesto de la invención”, o “compuestos de la

invención", o "un compuesto de la presente invención" o "compuestos de la presente invención", se refieren a los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma, como se reivindica aquí, a las sales de los compuestos, a los hidratos o solvatos de los compuestos, o las sales, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo los diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio), así como a las fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

Como se utilizan en la presente, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante.

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, las sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) esté presente más de un compuesto de la fórmula (I) (o de una sal del mismo).

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización particular de la invención, halógeno es flúor o cloro.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroátomos" se refiere a los átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno.

Cualquier grupo o fracción que contenga cualquier carbono no cíclico con más de 1 átomo de carbono puede ser de cadena recta o ramificada.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada. Por ejemplo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) incluye metilo, etilo, propilo normal o isopropilo, y butilo normal, isobutilo, butilo secundario, o butilo terciario.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, de preferencia desde 3 hasta e incluyendo 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares.

En el contexto de R³ en la presente, "-alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹ opcionalmente sustituido" significa que la sustitución está presente sobre el heterociclilo¹ de -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹.

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo¹" utilizado como "heterociclilo¹" solo igual que como una parte de "-alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹" o "-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹" o "-metil-heterociclilo¹", se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, el cual se une por medio del átomo de nitrógeno (N), y opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O y S en una posición o en posiciones diferentes de adyacentes al átomo de nitrógeno (N) enlazador, en donde el número total de átomos de azufre (S) en el anillo no excede de 1, y el número total de átomos de oxígeno (O) en el anillo no excede de 1. Los ejemplos específicos de heterociclilo¹ incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, imidazolidino, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 2,5-dihidro-1H-imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 1,2-dihidro-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-piridinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, quinuclidino, oxazolidino, 2,3-dihidro-oxazolilo, tiazolidino, 2,3-dihidro-tiazolilo, hexahidro-pirimidinilo, 1,2,5,6-tetrahidro-pirimidinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-pirazinilo, [1,3,5]-triazinano, [1,3]-oxazinano, 3,4-dihidro-2H-[1,4]-oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-[1,3]-oxazinilo, 3,6-dihidro-2H-[1,3]-oxazinilo, [1,3]-tiazinano, 3,6-dihidro-2H-[1,3]-tiazinilo, 3,4-dihidro-2H-[1,3]-tiazinilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]-tiazinilo, azepano, di-azepano, oxazepano, y tiazepano.

En una realización, el término "heterociclilo¹" se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, el cual se une por medio del átomo de nitrógeno (N), y opcionalmente comprende un heteroátomo adicional en el anillo independientemente seleccionado a partir de N y O en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador. Los ejemplos específicos de este heterociclilo¹ incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, imidazolidino, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 2,5-dihidro-1H-

imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 1,2-dihidro-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-piridinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, quinuclidinilo, oxazolidinilo, 2,3-dihidro-oxazolilo, 2,3-hexahidro-pirimidinilo, 1,2,5,6-tetrahidro-pirimidinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-pirazinilo, [1,3]-oxazinano, 3,4-dihidro-2H-[1,4]-oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-[1,3]-oxazinilo, 3,6-dihidro-2H-[1,3]-oxazinilo, azepanilo, diazepanilo, y oxazepanilo. Los ejemplos preferidos de este heterociclilo¹ incluyen, pero no se limitan a, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, y 1,4-diazepan-1-ilo.

En otra realización, el término "heterociclilo¹" se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, el cual se une por medio del átomo de nitrógeno (N), y opcionalmente comprende un heteroátomo adicional en el anillo independientemente seleccionado a partir de N y O en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador. Los ejemplos preferidos de este heterociclilo¹ incluyen, pero no se limitan a, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, y morfolin-4-ilo, de preferencia piperazin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

Dentro del contexto de la presente invención, un grupo heterociclilo¹ de la presente invención (que es un anillo N-heterocíclico como se define anteriormente) puede estar opcionalmente sustituido (i) por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -CONH₂, -CONH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -CON-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -NH₂, -NH-COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -NH-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono))₂, -O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heterociclilo², -cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), fenilo y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno; o (ii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, el cual comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el número total de átomos de azufre (S) en el anillo no excede de 1, cuyo sistema de anillo cíclico está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono). Adicionalmente, heterociclilo¹ puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) adicionales.

En una realización, un grupo heterociclilo¹ puede estar opcionalmente sustituido (i) por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -NH₂, -NH-COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -NH-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono))₂, -O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heterociclilo², -cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), fenilo y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno; o (ii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4, 5 o 6 miembros, el cual comprende opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado a partir de N y O.

En una realización de la presente invención, un grupo heterociclilo¹, como se define anteriormente, el cual comprende un átomo de nitrógeno (N) en el anillo adicional, está sustituido en ese átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo, con un sustituyente seleccionado a partir de ciclohexilo, fenilo y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), de preferencia un grupo alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno.

En una realización adicional, un grupo heterociclilo¹, como se define anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido:

(i) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo por sobre todo uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -NH₂, -NH-COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -NH-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono))₂, -O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heterociclilo², y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

(ii) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo opcionalmente presente, por un sustituyente seleccionado a partir de -COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -cicloalquilo (de 5 a 6 átomos de carbono), fenilo y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno; o

(iii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4, 5 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo.

En otra realización, un grupo heterociclilo¹, como se define anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido:

(i) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo por sobre todo uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -NH₂, -NH-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono))₂, -O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heterociclilo², y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

(ii) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo opcionalmente presente, por un sustituyente seleccionado a

partir de -cicloalquilo (de 5 a 6 átomos de carbono), fenilo y alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno; o

- 5 (iii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo.

En una realización adicional, un grupo heterociclilo¹, como se define anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido:

(i) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo por sobre todo uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -NH₂, -N(metilo)₂, -O-metilo, heterociclilo², y metilo;

- 10 (ii) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo opcionalmente presente, por un sustituyente seleccionado a partir de ciclohexilo, fenilo y metilo; o

(iii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo.

- 15 En otra realización preferida, un grupo heterociclilo¹, como se define anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido:

(i) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo por sobre todo uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de -OH, halógeno, -NH₂, -N(metilo)₂, -O-metilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, y metilo;

(ii) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo opcionalmente presente, por un sustituyente seleccionado a partir de ciclohexilo y metilo; o

- 20 (iii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo.

En una realización de la presente invención, el término "heterociclilo¹ opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo seleccionado a partir de piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, azetidín-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, 3-N,N-dimetil-amino-pirrolidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, 2,2,2-trifluoro-etil-piperazin-1-ilo, 4-ciclohexil-piperazin-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 2-metil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 2-metil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)-1,4-diazepan-1-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptan-6-ilo, y 8-oxa-2-azaespiro-[4.5]-decan-2-ilo. De preferencia, "heterociclilo¹" opcionalmente sustituido se refiere a un grupo seleccionado a partir de piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 3-N,N-dimetil-amino-pirrolidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo y 4-metil-piperazin-1-ilo.

En otra realización de la presente invención, el término "heterociclilo¹" se refiere a:

a) un anillo N-heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y sustituido:

- 35 (i) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo por sobre todo uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de -OH, flúor, -N(metilo)₂, metoxilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, y metilo; o

(ii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo;

- 40 b) un anillo N-heterocíclico saturado de 6 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y que comprende un átomo de oxígeno (O) adicional en el anillo en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador, en donde el anillo N-heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; o

c) un anillo N-heterocíclico saturado de 6 o 7 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y que comprende un átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador, en donde el anillo N-heterocíclico está opcionalmente sustituido

- 45 (i) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo, con un sustituyente seleccionado a partir de ciclohexilo, fenilo y alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno; o

(ii) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo adyacentes al átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo por uno o dos grupos metilo.

- 50 En una realización preferida adicional, de la presente invención, el término "heterociclilo¹" se refiere a:

- a) un anillo N-heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y sustituido:
- (i) en un átomo de carbono (C) en el anillo por –OH, difluor, –N(metilo)₂, metoxilo, piperidin-1-ilo, o pirrolidin-1-ilo; o
 - (ii) por dos grupos que se unen al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillo saturado cíclico de 4 o 6 miembros, el cual comprende 1 átomo de oxígeno (O) en el anillo;
- 5 b) un anillo N-heterocíclico saturado de 6 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y que comprende un átomo de oxígeno (O) adicional en el anillo en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador, en donde el anillo N-heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; o
- c) un anillo N-heterocíclico saturado de 6 o 7 miembros unido por medio del átomo de nitrógeno (N) y que comprende un átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo en una posición diferente de adyacente al átomo de nitrógeno (N) enlazador, en donde el anillo N-heterocíclico está sustituido:
- 10 (i) en el átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo, con un grupo metilo; o
 - (ii) en uno o dos átomos de carbono (C) en el anillo adyacentes al átomo de nitrógeno (N) adicional en el anillo por uno o dos grupos metilo.

15 De preferencia, el término “heterociclilo¹” se refiere a un grupo seleccionado a partir de piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 3-*N,N*-dimetil-amino-pirrolidin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo; en particular piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo.

20 Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo²” se refiere a un grupo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, el cual comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N y O, en donde el número total de átomos de oxígeno (O) en el anillo no excede de 1, y que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

En una realización, “heterociclilo²” se refiere a un grupo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros, el cual comprende 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado a partir de N y O.

25 En otra realización preferida, en donde “heterociclilo²” se refiere a un grupo N-heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, el cual se une por medio del átomo de nitrógeno (N).

30 Los ejemplos específicos de heterociclilo² incluyen, pero no se limitan a, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-piridinilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, tetrahidro-piranilo, y dihidro-1H-pirrolilo. En una realización, heterociclilo² incluye piperidinilo y pirrolidinilo, en particular piperidin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo. Heterociclilo² está opcionalmente sustituido por –OH o alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono), de preferencia metilo. En una realización preferida, heterociclilo² no está sustituido.

35 Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo³” se refiere a un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que se une por medio de un átomo de carbono (C) en el anillo y comprende 1 heteroátomo en el anillo seleccionado a partir de N, O y S en una posición diferente de adyacente al átomo de carbono (C) enlazador. Los ejemplos específicos de este heterociclilo³ incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetano, pirrolidinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, tetrahidro-furilo, tetrahidro-tiofenilo, piperidinilo, 1,2-dihidro-piridinilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-piridinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, quinuclidinilo, tetrahidro-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-tiopiranilo, oxepanilo y azepanilo.

40 En una realización, el término “heterociclilo³” se refiere a un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que se une por medio de un átomo de carbono (C) en el anillo y comprende 1 heteroátomo en el anillo seleccionado a partir de N y O en una posición diferente de adyacente al átomo de carbono (C) enlazador. Los ejemplos específicos de este heterociclilo³ incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetano, pirrolidinilo, tetrahidro-furilo, piperidinilo, tetrahidro-piranilo, oxepanilo y azepanilo. Los ejemplos preferidos de este heterociclilo³ incluyen, pero no se limitan a, oxetano, pirrolidinilo, tetrahidro-furilo, piperidinilo, y tetrahidro-piranilo; en particular oxetan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo.

50 Dentro del contexto de la presente invención, un grupo heterociclilo³ de la presente invención (que es un anillo heterocíclico unido por medio de un átomo de carbono (C) en el anillo como se define anteriormente) puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de –OH, halógeno, –COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), –O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno. Adicionalmente, heterociclilo³ puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) adicionales.

En una realización de la presente invención, un grupo heterociclilo³, como se define anteriormente, el cual

comprende un átomo de nitrógeno (N) en el anillo, está sustituido:

(i) en ese átomo de nitrógeno (N) en el anillo, con un sustituyente seleccionado a partir de -COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), de preferencia un grupo alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno, o

(ii) en uno o ambos átomos de carbono (C) en el anillo en seguida del átomo de nitrógeno (N) en el anillo por hasta cuatro grupos alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono).

En una realización de la presente invención, el término "heterociclilo³ opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo seleccionado a partir de oxetan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2,2,6,6-tetra-metil-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo. De preferencia, "heterociclilo³ opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo seleccionado a partir de oxetan-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo.

Definiciones Adicionales

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que hagan girar la luz polarizada llana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*). De preferencia, las oximas de la presente invención tienen la forma *trans* (*E*).

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 % en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

- Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los
- 5 compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.
- 10 Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o
- 15 de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-
- 20 sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato.
- Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
- 25 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.
- 30 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En algunas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particular-mente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o
- 40 acetónitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- 45 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención
- 50 incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía

computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT.

5 Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los Ejemplos y en las preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo*, o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4,000 (60 % de incorporación de deuterio), cuando menos 4,500 (67.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5,000 (75 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5,500 (82.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6,000 (90 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6,333.3 (95 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6,466.7 (97 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6,600 (99 % de incorporación de deuterio), o cuando menos 6,633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

40 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención divulga además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente

activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por c-Met, o (ii) asociada con la actividad de c-Met, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de c-Met; o (2) reducir o inhibir la actividad de c-Met; o (3) reducir o inhibir la expresión de c-Met. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de c-Met; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de c-Met.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), monos, reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo", se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que puedan no ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto tiene "necesidad de" tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

"Enfermedad", como se utiliza en la presente, incluye un trastorno o una condición.

En el contexto de la presente invención, las "enfermedades mediadas por la tirosina quinasa c-Met" son en especial los trastornos que responden de una manera benéfica (por ejemplo, la disminución de uno o más síntomas, la demora del establecimiento de una enfermedad, hasta la cura temporal o completa de una enfermedad) a la inhibición de una cinasa de proteína tirosina, en especial a la inhibición de una cinasa c-Met. Estos trastornos incluyen las enfermedades proliferativas, tales como las enfermedades tumorales y cáncer. Estos trastornos incluyen además las condiciones inflamatorias, tales como las condiciones inflamatorias debidas a una infección. En particular, se pretende que los inhibidores de c-Met sean para tratar tumores (sólidos) impulsados por una alta actividad de la senda de c-Met. Las mutaciones de cinasa activadoras de Met, la amplificación focal del gen de Met, y una alta expresión de si ligando cognado, HGF, pueden todas conducir a una alta activación de la senda de c-Met, lo cual conduce a la transformación del tumor.

Indicaciones

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades inhibitorias de cinasa c-Met, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en la presente y, por consiguiente, se indican para terapia.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en medicina.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de uno o más trastornos o enfermedades mediados por la tirosina quinasa c-Met, de preferencia para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una condición inflamatoria.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los tumores resistentes a las quimioterapias existentes.

Los compuestos de la fórmula (I) son además útiles para el tratamiento de las enfermedades asociadas con una condición relacionada con c-Met.

5 Como se mencionó anteriormente, los trastornos o las enfermedades mediadas o relacionadas con la tirosina quinasa c-Met se refieren en particular a una enfermedad proliferativa o a una condición inflamatoria. Las enfermedades proliferativas y las condiciones inflamatorias se definen con mayor detalle a continuación.

A: Enfermedades proliferativas

10 Las enfermedades proliferativas comprenden las indicaciones de cáncer, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de estómago, cáncer genital, cáncer urinario, cáncer de próstata, cáncer de vejiga (superficial e invasivo del músculo), cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colo-rectal, glioma (incluyendo glioblastoma, astrocitoma anaplásico, oligoastrocitoma, oligodendroglioma),

15 cáncer esofágico, cáncer gástrico y/o gastroesofágico (GC), cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC) incluyendo carcinoma hepatocelular de la infancia, cáncer de cabeza y cuello (incluyendo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma nasofaríngeo (NPC)), carcinoma de las células de Hurthle, cáncer epitelial, cáncer de piel, melanoma (incluyendo melanoma maligno), mesotelioma, linfoma, mieloma (incluyendo mieloma múltiple), leucemias, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer pulmonar no microcelular (NSCLC) (incluyendo todos los subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma broncoalveolar, carcinoma macrocelular, y el tipo adenoescamoso mixto), cáncer pulmonar microcelular),

20 cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón (incluyendo, pero no limitándose a, carcinoma papilar de las células renales (PRCC)), cáncer del intestino, cáncer de las células renales (incluyendo cáncer papilar de las células renales hereditario y esporádico, Tipo I y Tipo II, y cáncer de las células renales claras); sarcomas, en particular osteosarcomas, sarcomas de las células claras, y sarcomas de tejido blando (incluyendo rhabdomyosarcomas alveolares y embrionarios, sarcoma de las partes blandas alveolares); carcinoma de tiroides (papilar y de otros subtipos).

25 En una realización, el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer genital, cáncer urinario, melanoma, o cáncer de próstata. En una realización particular, el cáncer es de hígado o cáncer esofágico.

30 En una realización, el cáncer se refiere en particular a tumores sólidos y metástasis derivadas de los mismos, por ejemplo, carcinoma papilar de las células renales (PRCC) hereditario, formas esporádicas de carcinoma papilar de las células renales, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, leiomyosarcoma, glioblastoma, melanoma, y sarcoma de la parte blanda alveolar.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer de colon, incluyendo metástasis, por ejemplo, en el hígado, y de carcinoma pulmonar no microcelular.

35 Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento de carcinoma papilar renal hereditario (Schmidt, L. y colaboradores, Nat. Genet. 16, 68-73, 1997), y otras enfermedades proliferativas en donde se sobre-expresa c-Met o sea constitutivamente activada por las mutaciones (Jeffers y Vande Woude. Oncogene 18, 5120-5125, 1999; y las referencias citadas en el mismo) o por las reconfiguraciones cromosómicas (por ejemplo, TPR-MET; Cooper y colaboradores, Nature 311, 29-33, 1984; Park. y colaboradores, Cell 45, 895-904, 1986).

B: Condiciones inflamatorias:

40 Las condiciones inflamatorias en el contexto de la presente invención comprenden una condición inflamatoria que se debe a una infección. En una realización, el método de tratamiento sería bloquear la infección por patógenos. En una realización particular, la infección es una infección bacteriana, por ejemplo, una infección por *Listeria*. Véase, por ejemplo, Shen y colaboradores, Cell 103: 501-10, (2000), en donde una proteína superficial bacteriana activa la cinasa c-Met a través del enlace con el dominio extracelular del receptor, imitando de esta manera el efecto del ligando cognado HGF/SF. Los compuestos de la fórmula (I) son además útiles en el tratamiento de trastornos y

45 condiciones inflamatorias adicionales como se proporcionan en la presente o como se conocen en este campo.

Formulaciones farmacéuticas

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, en asociación con cuando menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

55 En una realización adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, de una enfermedad proliferativa o de una condición inflamatoria, por ejemplo, de un tumor sólido, en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, la cual comprende una dosis efectiva en el

tratamiento de esta enfermedad, de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante las técnicas conocidas. Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo. Las tabletas se pueden recubrir o formular de una manera particular para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen los solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo, para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para su aplicación dérmica, por

ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

5 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo como una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente
10 adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

15 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empaquetan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas
20 herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.
25

Dosificaciones

La composición o una combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de
30 aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o la enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma, de la vía de administración; de la función renal y hepática del paciente; y del compuesto particular empleado. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad. La precisión óptima para alcanzar la concentración del fármaco dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación de un fármaco.
35

40 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro*
45 puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

Combinaciones

50 El compuesto de la presente invención se puede utilizar en una terapia de combinación, es decir, se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en
55 secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la tirosina quinasa c-Met. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo,

en la forma de un kit.

De conformidad con lo anterior, en una realización, la presente invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente invención, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende: (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente, (ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y (iii) uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Un compuesto de la fórmula (I) además o en adición, se puede administrar en especial para la terapia de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia fotodinámica, intervención quirúrgica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides u hormonas, o una combinación de los mismos. Igualmente es posible la terapia a largo plazo así como la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o inclusive la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en los pacientes en riesgo.

De una manera más general, un compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Estos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; antiandrógenos; agonistas de gonadotropina; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido; compuestos que dirigen/reducen/inhiben una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido; otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; compuestos que se dirigen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y/o al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); inhibidores de ciclo-oxigenasa; bisfosfonatos; inhibidores de mTOR; inhibidores de heparanasa; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de telomerasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; inhibidores de proteasoma; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz (MMP); compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R); inhibidores de HSP90; inhibidores de proteína de huso de cinesina; inhibidores de MEK; aglutinantes EDG; compuestos contra la leucemia; inhibidores de reductasa de ribonucleótido; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina; esteroides angiostáticos; antagonistas del receptor de somatostatina; corticosteroides; otros compuestos quimio-terapéuticos (como se definen más adelante); y los compuestos fotosensibilizantes.

El término "inhibidor de aromatasas", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la

marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDAX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEJ. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEJ. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiandrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (Compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/ 17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclina, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida, y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y los derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D, o los derivados de los mismos. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en las Patentes Números WO 98/10121, US 6,194,181, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la

forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen una actividad antiproliferativa. Esto incluye a los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial la N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, la N-hidroxi-3-[4-[[[(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial al ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA). Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como desacetilasas de histona. Los inhibidores de la histona desacetilasa específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricotatina A, y los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,552,065, en particular, la N-hidroxi-3-[4-[[[(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido"; como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, otros inhibidores de cinasa de serina y/o treonina o inhibidores de cinasa de lípido, en particular también otros inhibidores de tirosina quinasa c-Met, por ejemplo,

a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptora Trk, o inhibidores de la familia de cinasa de efrina;

e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptora Axl;

f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la tirosina quinasa receptora Ret;

g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la tirosina quinasa receptora Kit/SCFR, por ejemplo, imatinib;

h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las tirosina quinasa receptoras C-kit - (parte de la familia de PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, cinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 a partir de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);

j) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de cinasas de serina/treonina de la cinasa C de proteína (PKC) y Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1,

PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (un inhibidor de CDK);

k) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, incluyendo mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular ($M_w < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo, o de la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o de quinolina de bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957, y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-[[[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino]benzoico; NSC 680410, adafostina);

l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, que son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, en especial, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin^{MR}), cetuximab (Erbix^{MR}), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541; y

m) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de c-Met, en especial compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan con HGF; y

n) compuestos de dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la tirosina quinasa receptora Ron.

El término "actividad de fosfatasa de proteína o de lípido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, el ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

El término "otros compuestos antiangiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la cinasa de proteína o de lípido, por ejemplo, talidomida (THALOMID), y TNP-470.

El término "Compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular" incluye, pero no se limita a, por ejemplo, el ácido retinoico, α -, γ -, o δ -tocoferol o α -, γ -, o δ -tocotrienol.

Los "compuestos que se dirigen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y/o al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)" incluyen, pero no se limitan a, los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales que se dirigen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) / receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tal como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato (también denominada como PTK787/ZK 222584), o en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, y WO 00/27819, y en la Patente Europea Número EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc Natl Acad Sci EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y colaboradores, *Toxicol Pathol*, Volumen 27, Número 1, páginas 14-21 (1999); en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), por ejemplo, rhuMAB y RHUFab, aptámero del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610), y

Bevacizumab (Avastin^{MR}).

5 El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, los inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo, el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib.

10 El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

20 El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad antiproliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

25 El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo, interferón γ.

El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

30 El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

35 El término "inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade^{MR}) y MLN 341.

40 El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato denominado como batimastato, y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

45 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c), y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

50 El término "compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R)" son en especial los compuestos, proteínas o los anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la cinasa receptora Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

55 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o los

anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG, 17-DMAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de histona desacetilasa; IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®), AUY922 de Novartis.

5 El término "inhibidores de proteína de huso de cinesina" se conoce en el campo e incluye SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline y pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx;

El término "inhibidores de MEK" se conoce en el campo e incluye ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina.

10 El término "aglutinantes EDG", como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de los linfocitos, tales como Fingolimod (FTY720).

15 El término "compuestos contra la leucemia" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, la cual es el derivado de 2'-alfa-hidroxi-ribose (arabinosida) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP), y fosfato de fludarabina. Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML). En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

20 El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" incluye, pero no se limita a, los análogos de nucleósidos de pirimidina o de purina, incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (en especial en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxiaurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy y colaboradores, *Acta Oncologica*, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).

25 El término "anticuerpos antiproliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan[®]), PRO64553 (antiCD40), y Anticuerpo 2C4. Los anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos 2 anticuerpos intactos, y los fragmentos de anticuerpos siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

30 El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,461,076.

35 "Esteroides angiostáticos", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortisona, 17 α -hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

"Antagonistas del receptor de somatostatina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230.

40 "Corticosteroides", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos tales como, por ejemplo, fluocinolona, dexametasona; en particular en la forma de implantes.

"Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, los compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de los oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos diversos, o los compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

45 "Compuestos fotosensibilizantes" se utilizan en el contexto de la "terapia fotodinámica" que se refiere a una terapia que utiliza ciertos productos químicos, es decir, los compuestos foto-sensibilizantes, para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de la terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero-sodio.

50 "Planteamientos que dañan las células tumorales" se refieren a los planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación, y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita y colaboradores, Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención se co-administran con un agente quimio-terapéutico, en particular un agente contra el cáncer, el cual es un inhibidor específico de la senda. El inhibidor específico de la senda puede ser un agente quimioterapéutico o puede ser un agente biológico, por ejemplo, tal como un anticuerpo. Los inhibidores específicos de la senda preferidos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Her-2, Her-3, VEGFR, PDGFR, Ron, IGF-IR, PI-3K, mTOR, y Raf, tal como se definen anteriormente.

Algunas combinaciones podrían ser particularmente útiles para el tratamiento de ciertos tipos de enfermedades proliferativas. La siguiente lista no exhaustiva indica algunas combinaciones preferidas y las enfermedades respectivas:

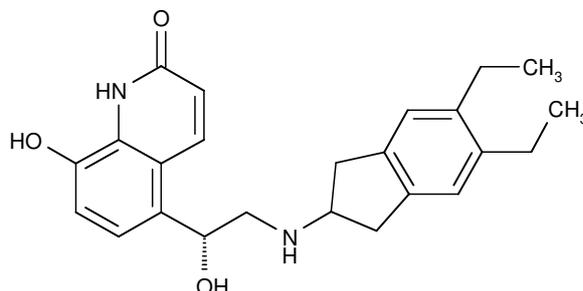
- 10 • un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, Iressa^{MR}), en particular para el tratamiento del cáncer pulmonar no microcelular (NSCLC);
- 15 • un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de PI-3K, tal como BEZ235 (CAS No. 915019-65-7) de Novartis, en particular para el tratamiento de carcinoma nasofaríngeo (NPC), y algunos otros cánceres;
- un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de mTOR;
- un compuesto de la presente invención en combinación con una cinasa de proteína tirosina y/o con un inhibidor de Raf, tal como Sorafenib, en particular para el tratamiento de cáncer primario de riñón (carcinoma avanzado de células renales), y cáncer primario avanzado de hígado (carcinoma hepatocelular);
- 20 • un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tal como PTK787 o un anticuerpo contra el ligando del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tal como Avastin®;
- un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), por ejemplo, imatinib (STI571 o Glivec®);
- 25 • un compuesto de la presente invención en combinación con inhibidores de mTOR, tales como rapamicina y everolimus (RAD001).

En otra realización, un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con una o más sustancias de fármaco adicionales seleccionadas a partir del grupo de sustancias de fármaco antiinflamatorias; antagonistas de los receptores de quimiocina; sustancias de fármaco antihistamínicas; sustancias de fármaco broncodilatadoras, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS).

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para utilizarse en combinación con sustancias de fármaco adicionales, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica, o se puede administrar por separado (es decir, antes de, simultáneamente con, o después de, la otra sustancia de fármaco). De conformidad con lo anterior, la invención incluye una combinación de un compuesto de la fórmula (I) con una o más sustancias de fármaco adicionales seleccionadas a partir del grupo de sustancias de fármaco antiinflamatorias; sustancias de fármaco antihistamínicas; sustancias de fármaco broncodilatadoras, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), y los antagonistas de los receptores de quimiocina; estando el compuesto mencionado de la fórmula (I) y la sustancia de fármaco mencionada, en la misma o diferente composición farmacéutica.

Las sustancias de fármaco antiinflamatorias adecuadas incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, y WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, y WO 03/072592, los agonistas del receptor de glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, y WO 04/005229; antagonistas de LTB4, tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIL 284, ONO 4057, SB 209247, y aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700; los antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; los inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(MR) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones

Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; los agonistas de A2a, tales como aquéllos que se dan a conocer en las Patentes Europeas Números EP 409595A2, EP 1052264, y EP 1241176, en las Publicaciones Internacionales Números WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; los antagonistas de A2b, tales como aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298; y los agonistas del adreno-receptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 0075114, de preferencia, los compuestos de los ejemplos del mismo, en especial un compuesto de la fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de la Publicación Internacional Número WO 04/033412.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen los compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, y WO 03/53966, en la Patente Europea Número EP 424021, en las Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 5171744 y US 3714357, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/33495 y WO 04/018422.

Los antagonistas de los receptores de quimiocina adecuados incluyen, pero no se limitan a, los antagonistas contra CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, y CXCR5. En particular, los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y los antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,166,037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), en la Publicación Internacional Número WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), en la Publicación Internacional Número WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/018425 y WO 04/026873.

Las sustancias de fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como las que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841, y en la Patente Japonesa Número JP 2004107299.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck IndEj. o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la tirosina quinasa c-Met, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de

una enfermedad o condición mediada por la tirosina quinasa c-Met, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

- un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tal como Iressa^{MR},
- un inhibidor de Raf, tal como Sorafenib,
- 5 • un inhibidor de PI-3K, tal como BEZ235 (CAS No. 915019-65-7)
- un inhibidor de VEGFR, tal como PTK787,
- un anticuerpo de VEGF, tal como Avastin[®],
- un inhibidor de PDGFR, tal como STI571 (Glivec[®]),
- inhibidores de mTOR, tales como rapamicina y everolimus,
- 10 • un inhibidor de aromatasas, tal como letrozol (Femara[®]) o anastrozol,
- un compuesto activo en microtúbulos, tal como paclitaxel o una epotilona,
- un antimetabolito antineoplásico, tal como gemcitabina o capecitabina,
- compuestos de platina, tales como carboplatina o cis-platina,
- bisfosfonatos, tales como AREDIA[®] o ZOMETA[®],
- 15 • anticuerpos de HER2, tales como trastuzumab.

Preparación de los Compuestos

20 En otra realización de la invención, se divulga un método para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) e intermediarios del mismo. Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, en donde, por consiguiente, forman nuevos procesos, son conocidos por sí mismos. Los esquemas proporcionan un panorama general de las estrategias sintéticas para obtener un compuesto de la fórmula (I).

Por consiguiente, la invención divulga en un aspecto adicional, a un proceso de elaboración (un método para la elaboración) de un compuesto de la fórmula (I), el cual comprende cuando menos un paso de reacción como se da a conocer en la presente, e intermediarios del mismo.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante el uso de las reacciones químicas y los procedimientos conocidos. No obstante, los siguientes métodos generales de preparación se presentan para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la fórmula (I), proporcionándose los detalles específicos más adelante en la sección experimental para ilustrar los ejemplos de procesamiento. Los compuestos específicos deseados se pueden preparar mediante la selección de los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

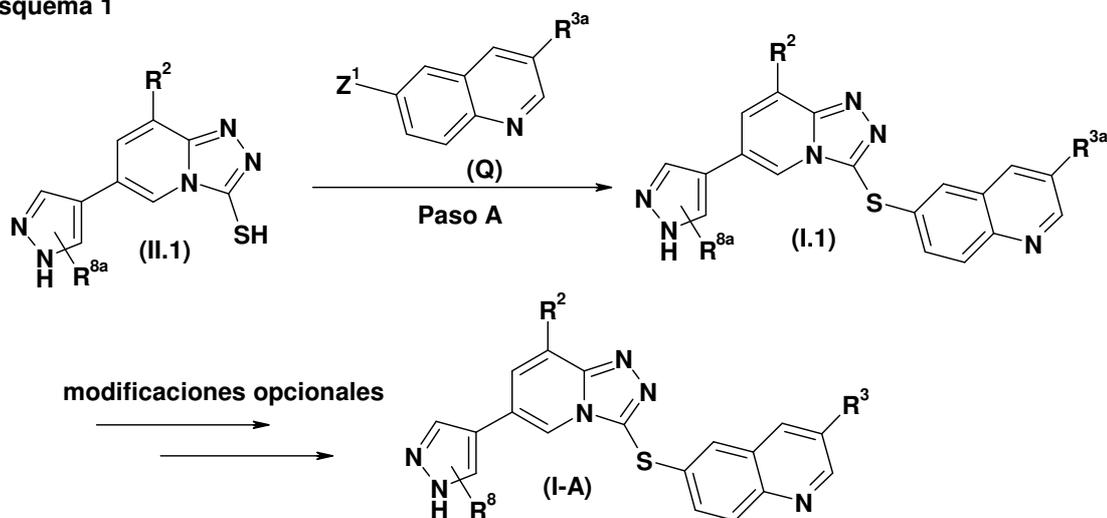
30 Todos los grupos variables de estos métodos son como se describen en la descripción genérica si no se definen específicamente más adelante.

35 Es reconocido que los compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional reivindicado no puede ser preparado mediante cada uno de los métodos enlistados más adelante. Dentro del alcance de cada método, pueden aparecer sustituyentes opcionales sobre los reactivos o intermediarios, los cuales pueden actuar como grupos protectores o como grupos no participantes de otra manera. Empleando los métodos bien conocidos por los expertos en este campo, estos grupos se introducen y/o se remueven durante el curso de los esquemas sintéticos que proporcionan los compuestos de la presente invención.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación

40 El esquema 1 proporciona los detalles para una estrategia sintética para obtener los compuestos preferidos de la fórmula (I-A), en donde R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido, empezando a partir de los compuestos de la fórmula (II.1).

Esquema 1



en donde:

R^{8a} es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH protegido;

5 R⁸ es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH;

R² se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

Z¹ es un grupo saliente, tal como Br, I, o triflato (CF₃-SO₂-O- o TfO-) o cualquier otro grupo saliente adecuado; y

R^{3a} se selecciona a partir de:

10 (i) -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterocíclico¹ opcionalmente sustituido, en donde los grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario,

(ii) -NHR^{4a}, en donde R^{4a} es un grupo de protección, tal como t-BOC (*N*-terbutoxi-carbonilo) o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno protegidos,

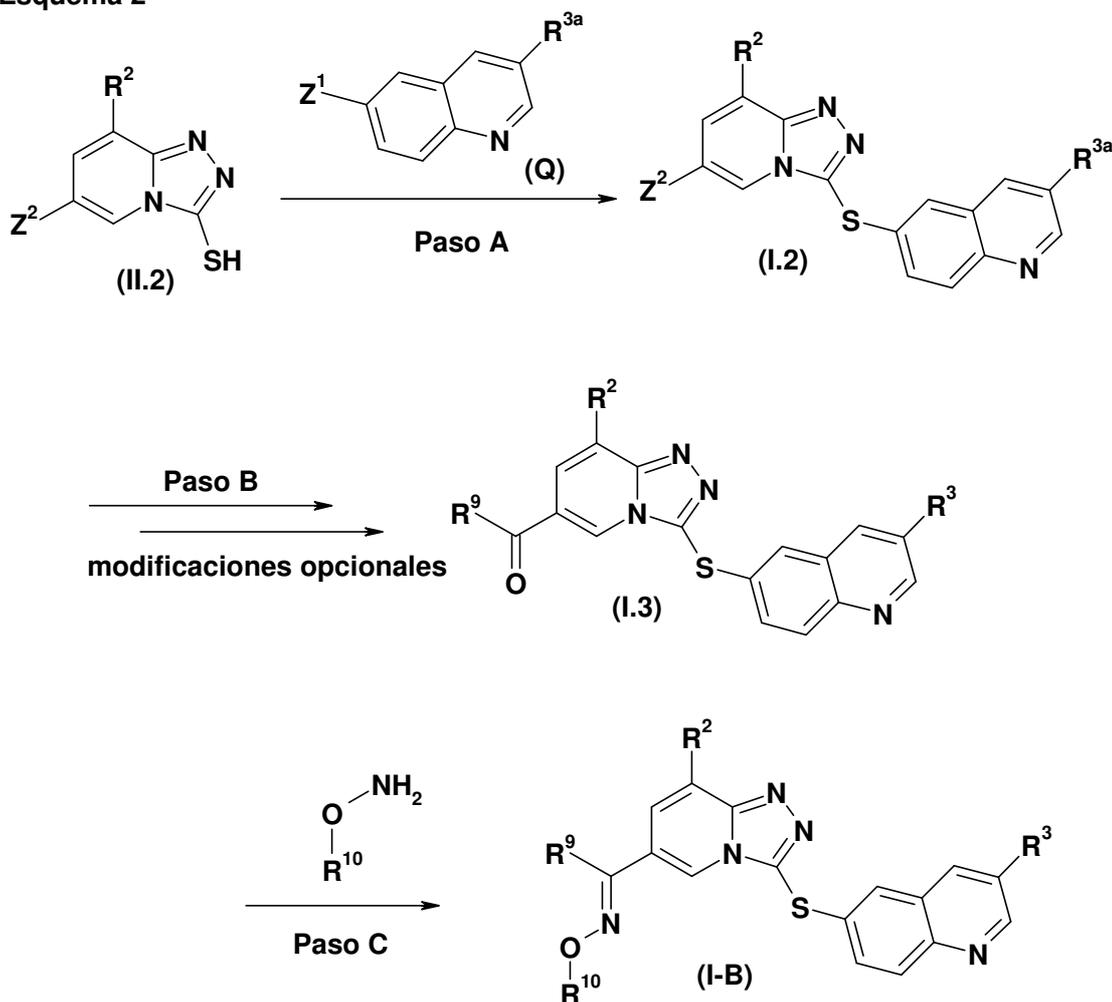
15 (iii) o en donde R^{4a} es -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterocíclico³ opcionalmente sustituido, en donde los grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario; y

R³ es como se define en la presente, para los compuestos de la presente invención.

20 Dependiendo de la naturaleza de Z¹ y R^{3a}, la reacción llevada a cabo en el paso A podría requerir de condiciones de reacción ligeramente diferentes. El producto de reacción del paso A, un compuesto de la fórmula (I.1) ya representa un compuesto de la fórmula (I) o bien requiere de modificaciones adicionales de los sustituyentes R^{3a} a R³ y/o R^{8a} a R⁸, para suministrar un compuesto de la fórmula (I-A). Estas modificaciones, como la remoción de los grupos de protección, son bien conocidas por una persona experta en la materia.

25 El esquema 2 proporciona los detalles para una estrategia sintética para obtener los compuestos preferidos de la fórmula (I-B), en donde R¹ es un grupo oxima opcionalmente sustituido -CR⁹=N-O-R¹⁰, empezando a partir de los compuestos de la fórmula (II.2).

Esquema 2



en donde:

Z^2 es un grupo saliente, tal como Cl, Br, o I, o cualquier otro grupo saliente adecuado;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

5 Z^1 es grupo saliente, tal como Br, I, o triflato (CF_3-SO_2-O- o TfO-) o cualquier otro grupo saliente adecuado; y

R^{3a} se selecciona a partir de:

(i) -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹ opcionalmente sustituido, en donde los grupos $-OH$ y $-NH_2$ libres son adecuadamente protegidos si es necesario,

10 (ii) $-NHR^{4a}$, en donde R^{4a} es un grupo de protección, tal como t-BOC (*N*-terbutoxi-carbonilo) o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno protegidos,

(iii) o en donde R^{4a} es -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo³ opcionalmente sustituido, en donde los grupos $-OH$ y $-NH_2$ libres son adecuadamente protegidos si es necesario; y

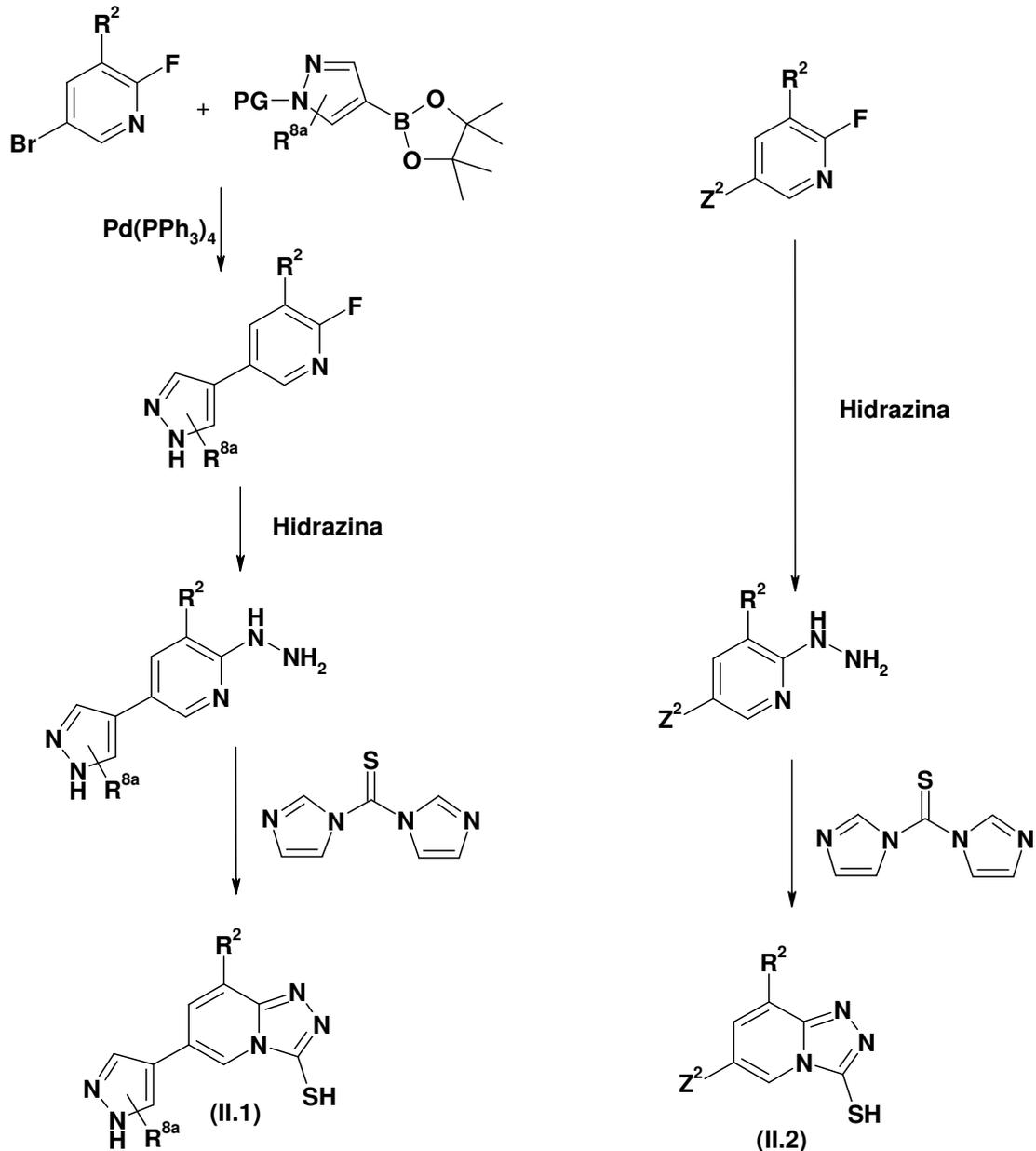
R^3 es como se define en la presente, para los compuestos de la presente invención.

15 Dependiendo de la naturaleza de Z^1 y R^{3a} , la reacción llevada a cabo en el paso A podría requerir de condiciones de reacción ligeramente diferentes. El producto de reacción del paso A, un compuesto de la fórmula (I.2) entonces se transformará en el derivado de oxima deseado (I-B) mediante los pasos B y C. El sustituyente R^{3a} ya representa el residuo deseado R^3 o requiere de modificaciones adicionales, tales como la remoción de los grupos de protección, los cuales son bien conocidos por una persona experta en la materia. Estas modificaciones de preferencia se llevan a cabo antes del paso de reacción C.

20

El esquema 3 proporciona los detalles para una estrategia sintética para obtener los bloques de construcción (II.1) y (II.2) utilizados en los esquemas A y B anteriormente mencionados.

Esquema 3



en donde:

5 R^2 se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

Z^2 es un grupo saliente, tal como Cl, Br, o I, o cualquier otro grupo saliente adecuado;

R^{8a} es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH protegido; y

PG es hidrógeno o un grupo de protección adecuado.

10 El esquema 4 proporciona los detalles para una estrategia sintética para obtener los bloques de construcción de quinolina (Q) utilizados en los esquemas A y B anteriormente mencionados.

Esquema 4

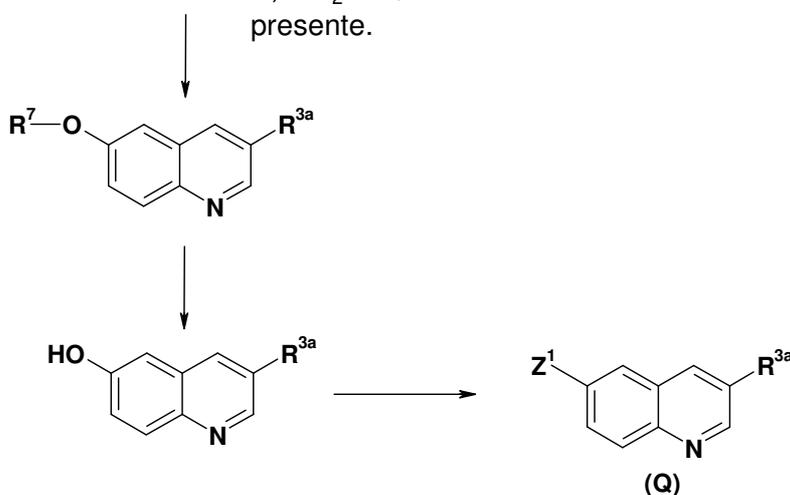


A) heterociclo¹ como se define en la presente con un átomo de NH en el anillo, en donde cualesquiera grupos -OH libres o -NH adicionales son protegidos si es necesario;

B) $K^+BF_3^-(CH_2)_{m=1 \text{ o } 2}$ -heterociclilo¹, en donde el heterociclilo¹ es como se define en la presente,

C) $NH_2-(CH_2)_{m=0,1 \text{ o } 2}$ -heterociclo³, en donde el heterociclilo³ es como se define en la presente,

D) NH_2-R^{4a} , en donde R^{4a} es como se define en la presente.



en donde:

R^7 es un grupo, tal como bencilo o acetilo, o cualquier otro grupo de protección adecuado;

Z^1 es un grupo saliente, tal como Br, I, o triflato (CF_3-SO_2-O- o TfO-) o cualquier otro grupo saliente adecuado; y

5 R^{3a} se selecciona a partir de:

(i) -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹ opcionalmente sustituido, en donde los grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario,

10 (ii) -NHR^{4a}, en donde R^{4a} es un grupo de protección, tal como t-BOC (*N*-terbutoxi-carbonilo) o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno protegidos,

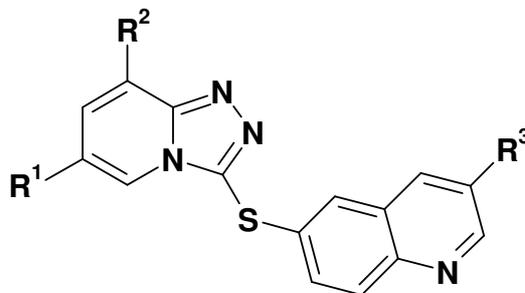
o en donde R^{4a} es -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo³ opcionalmente sustituido, en donde los grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario.

Los materiales de partida y los reactivos en el esquema anterior están todos ya sea disponibles comercialmente, o bien se pueden preparar siguiendo los precedentes de la literatura.

15 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim,

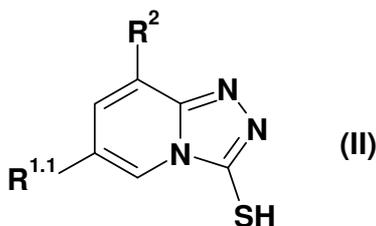
Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

De conformidad con lo anterior, la presente invención divulga un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I)



en donde R¹, R² y R³ son como se definen en la presente, o una sal o un solvato del mismo, el cual comprende:

A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



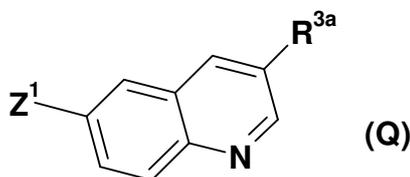
en donde R^{1.1} se selecciona a partir de:

(i) pirazolilo opcionalmente sustituido por alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por un grupo OH protegido, y

(ii) Z², el cual es un grupo saliente adecuado;

y R² se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

con un compuesto de la fórmula (III)



en donde Z¹ es un grupo saliente adecuado, y

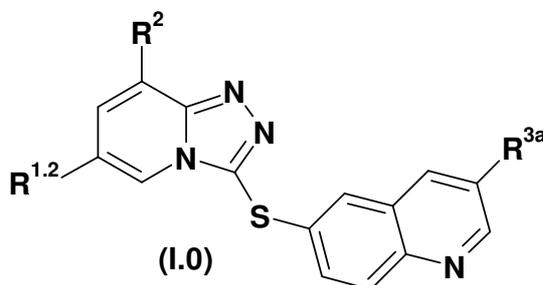
R^{3a} se selecciona a partir de:

(i) -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo¹ opcionalmente sustituido, en donde cualesquiera grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario,

(ii) -NHR^{4a}, en donde R^{4a} es un grupo de protección adecuado o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), estando este alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH y halógeno protegidos,

o en donde R^{4a} es -alquilo (de 0 a 2 átomos de carbono)-heterociclilo³ opcionalmente sustituido, en donde cualesquiera grupos -OH y -NH₂ libres son adecuadamente protegidos si es necesario;

en una reacción de acoplamiento de paladio en la presencia de un ligando bidentado y una base, en un solvente aprótico polar, a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, bajo una atmósfera protectora, para suministrar un compuesto de la fórmula (I.0):



- 5 B) los pasos de reacción opcionales adicionales para convertir el sustituyente R^{3a} en R³ si es necesario, y
C) los pasos de reacción opcionales adicionales para convertir el sustituyente R^{1,2} en R¹.

La invención divulga además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (rt). La estructura de los productos finales, de los intermediarios, y de los materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquellos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4^a Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Además, si no se indica de otra manera, las condiciones analíticas y de HPLC de preparación son como sigue:

25 Método A:

El flujo es de 0.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

0 – 4.0 minutos: Del 10 % al 90 % de metanol.

4.0 – 6.0 minutos: 90 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

30 Temperatura del horno: 30°C.

Método B:

El flujo es de 1.2 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

0 -2.0 minutos: Del 10 % al 90 % de metanol.

2.0 – 3.0 minutos: 90 % de metanol.

35 Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

Método C:

El flujo es de 0.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

ES 2 691 650 T3

0 – 3.0 minutos: Del 60 % al 90 % de metanol.

3.0 – 5.0 minutos: 90 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

5 Método D:

El flujo es 0.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

0 – 3.0 minutos: Del 10 % al 50 % de metanol.

3.0 – 4.0 minutos: 50 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

10 Temperatura del horno: 30°C.

Método E:

El flujo es de 0.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

0 – 4.0 minutos: Del 10 % al 90 % de metanol.

4.0 – 8.0 minutos: 90 % de metanol.

15 Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

Método F:

El flujo es de 1 mililitro/minuto de Hexano/Etanol/Dietilamina, 80/20/0.1, volumen/volumen/volumen.

Columna: AD-H.

20 Temperatura del horno: 25°C.

Método G:

El flujo es de 1 mililitro/minuto de Hexano/Etanol/Dietilamina, 70/30/0.1, volumen/volumen/volumen.

Columna: AD-H.

Temperatura del horno: 25°C.

25 Método H:

El flujo es de 1 mililitro/minuto de Hexano/Isopropanol/Dietil-amina, 70/30/0.1, volumen/volumen/volumen.

Columna: CHIRALPAK OD-H.

Temperatura del horno: 25°C.

Método I:

30 Equipo de SFC: Thar SFC Prep 80.

El flujo es de 45 gramos/minuto de Metanol/CO₂, 70/30.

Columna: CHIRALPAK OD-H, 2.0 x 25 centímetros.

Longitud de onda: UV 254 nanómetros.

Temperatura del horno: 35°C.

35 Método J:

El flujo es de 1.2 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido acético al 0.5 %).

0 – 3.0 minutos: Del 60 % al 90 % de metanol.

ES 2 691 650 T3

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

Método K

El flujo es de 1 mililitro/minuto de Hexano/Etanol/Dietilamina, 80/20/0.1, volumen/volumen/volumen.

5 Columna: OJ-H.

Temperatura del horno: 25°C.

Método L

Equipo de SFC: Thar SFC Prep 80.

El flujo es de 45 gramos/minuto de Metanol/CO₂, 75/25.

10 Columna: CHIRALPAK AD-H, 2.0 x 25 centímetros.

Longitud de onda: UV 254 nanómetros.

Temperatura del horno: 35°C.

Método M:

El flujo es 0.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido fórmico al 0.5 %).

15 0 – 4.0 minutos: Del 10 % al 90 % de metanol.

4.0 – 6.0 minutos: 90 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

Método N:

20 El flujo es de 1.5 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido fórmico al 0.5 %).

0 -2.0 minutos: Del 10 % al 90 % de metanol.

2.0 – 3.0 minutos: 90 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

Temperatura del horno: 30°C.

25 Método O:

El flujo es de 1.8 mililitros / minuto de metanol (MeOH) y agua (con ácido fórmico al 0.5 %).

0 - 4.0 minutos: Del 10 % al 95 % de metanol.

4.0 – 5.0 minutos: 95 % de metanol.

Columna: GP C18, 3 micras, 4.6 x 30 milímetros de Sepax.

30 Temperatura del horno: 30°C.

Método P:

El flujo es de 1.8 mililitros / minuto de acetonitrilo (con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.01 %), y agua (con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.01 %).

0 – 0.2 minutos: 5 % de acetonitrilo.

35 0.2 – 1.4 minutos: Del 5 % al 95 % de acetonitrilo.

1.4 – 3.0 minutos: 95 % de acetonitrilo.

Columna: Xbridge, 3.5 micras, 4.6 x 50 milímetros.

Temperatura del horno: 50°C.

Método Q:

Equipo de SFC: Thar SFC Prep 80.

El flujo es de 45 gramos/minuto de Metanol/CO₂, 25/75.

5 Columna: CHIRALPAK AS-D, 2.0 x 25 centímetros.

Longitud de onda: UV 254 nanómetros.

Temperatura del horno: 35°C.

Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia. En particular, en los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

10 AcOH ácido acético

aq. acuoso

Ar argón

atm. atmósfera

BINAP 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']-binaftalenilo

15 Bn bencilo

Boc terbutoxi-carbonilo

DCC dicitclohexil-carbodi-imida

DCM dicloro-metano

DME 1,2-dimetoxi-etano o éter de dimetil-etilenglicol

20 DMF N,N-dimetil-formamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

eq. equivalente(s)

Et₂O dietil-éter

EtOAc o EA acetato de etilo

25 EtOH etanol

h hora(s)

HATU hexafluoro-fosfato de 2-(1H-7-aza-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio

Hex hexano

HPLC cromatografía de líquidos de alto rendimiento

30 HV alto vacío

IBX ácido 2-yodoxi-benzoico

Isolute Isolute[®] HM-N por International Solvent Technology Ltd., Reino Unido

KO^tBu 2-metil-propan-2-olato de potasio (terbutóxido de potasio)

LAH hidruro de litio y aluminio

35 LCMS cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas

LDA di-isopropil-amida de litio

MeOH metanol

- min minuto(s)
 mL mililitro(s)
 mmol milimoles
 MPLC cromatografía de líquidos a presión media
 5 MS-ES espectrometría de masas con electroaspersión
 MW microondas
 NBS *N*-bromo-succinimida
n-BuLi *n*-butil-litio
 NMP *N*-metil-pirrolidinona
 10 Pd₂(dba)₃ tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0)
 PdCl₂(dppf) 1,1-bis-(difeníl-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II)
 PdCl₂(pH de 3)₂ dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II)
 R_f proporción de frentes en TLC
 rt temperatura ambiente
 15 TBAF fluoruro de tetrabutíil-amonio
 TBME metil-terbutíil-éter
 TFA ácido trifluoro-acético
 THF tetrahidrofurano (THF)
 TLC cromatografía de capa delgada
 20 t_R tiempo de retención
 UV ultravioleta
 Xantphos 4,5-bis-(difeníl-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno

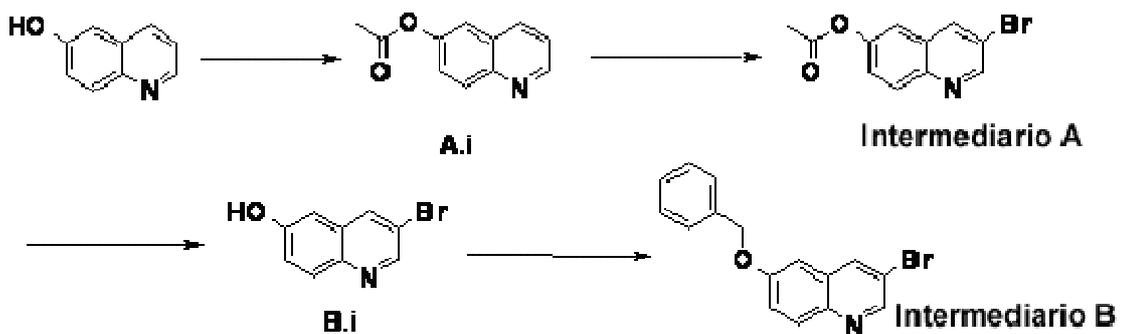
Los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

25 Síntesis de intermediarios:

Intermediario A e Intermediario B

Acetato de 3-bromo-quinolin-6-ilo (intermediario A)

6-(benciloxi)-3-bromo-quinolina (intermediario B)



30 Acetato de quinolin-6-ilo (A.i)

5 A una solución de quinolin-6-ol (4.5 gramos, 31.0 milimoles), y piridina (3.01 mililitros, 37.2 milimoles) en dicloro-
metano (DCM) (50 mililitros), se le agregó cloruro de acetilo (2.65 mililitros, 37.2 mili-moles) a 0°C. La mezcla se
agitó luego a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se apagó con NaHCO₃ saturado, y la mezcla se
extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se
secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título (5.0 gramos, 68.9 % de
rendimiento), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (método B): [M+H]⁺ = 188, t_R = 1.64 minutos.

Acetato de 3-bromo-quinolin-6-ilo (Intermediario A)

10 A una solución del A.i (5 gramos, 26.7 milimoles), y piridina (6.48 mililitros, 80 milimoles) en CCl₄ (100 mililitros), se
le agregó Br₂ (4.13 mililitros, 80 milimoles) a 0°C. La suspensión color café resultante se calentó entonces a 90°C
durante 3 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM)
y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (EA) (desde el
15 100 % hasta el 90 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.2 gramos, 40.5 % de
rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (dd,
1H), 2.34 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 267, t_R = 2.29 minutos.

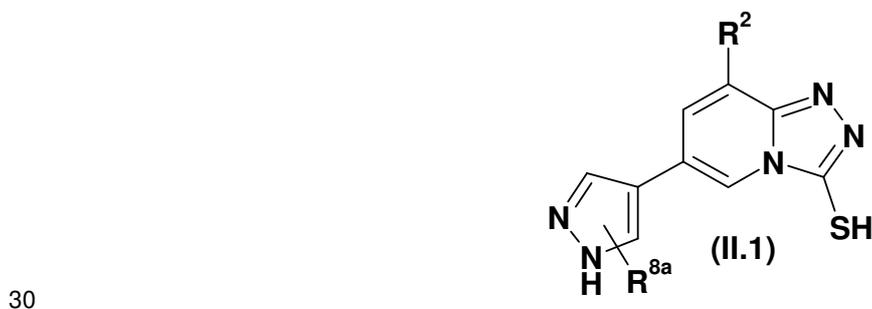
3-bromo-quinolin-6-ol (B.i)

20 Una solución del Intermediario A (1 gramo, 3.76 milimoles), y K₂CO₃ (1.04 gramos, 7.52 milimoles) en MeOH/H₂O (5
mililitros/3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo
presión reducida, para proporcionar un sólido crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante lavado con agua, y
se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (760 miligramos, rendimiento del 86 %).
LCMS (método N): [M+H]⁺ = 224, t_R = 2.29 minutos.

6-(benciloxi)-3-bromo-quinolina (intermediario B)

25 Una solución del B.i (760 miligramos, 3.39 milimoles), bromuro de bencilo (0.44 mililitros, 3.73 milimoles), y K₂CO₃
(563 miligramos, 4.07 milimoles) en acetona (20 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía
(eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (970 miligramos,
rendimiento del 89 %). LCMS (método N): [M+H]⁺ = 314, t_R = 2.91 minutos. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
8.76 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.49~7.34 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 5.20 (s, 2H).

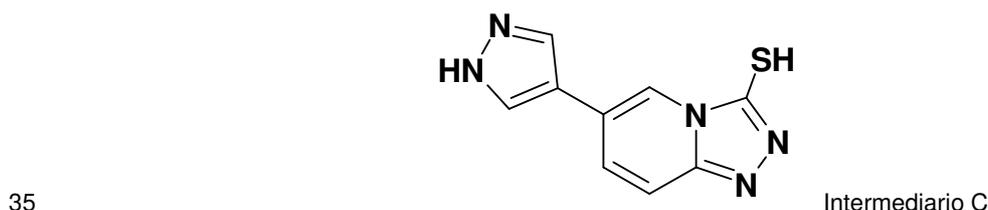
Bloques de construcción de la fórmula (II.1)



Los bloques de construcción de la fórmula (II.1) que comprenden los intermediarios C, D, E, F y G se sintetizaron de
acuerdo con el esquema general 3, lado izquierdo.

Intermediario C

6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina (C.i)

A una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina (1.0 gramo, 5.68 milimoles) en dioxano (30 mililitros), se le agregaron 4-

5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terbutilo (1.671 gramos, 5.68 milimoles), Na_2CO_3 (1.205 gramos, 11.36 milimoles), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.657 gramos, 0.568 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C bajo una atmósfera de argón (Ar) durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.5 gramos, 44.2 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.0 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164$, $t_R = 1.73$ minutos.

2-hidrazinil-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina (C.ii)

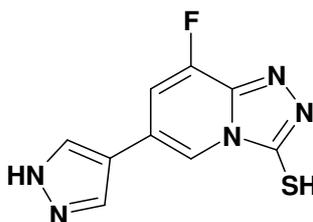
10 A una solución del C.i (0.5 gramos, 3.06 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se le agregó monohidrato de hidrazina (0.385 mili-litros, 12.26 milimoles), y la mezcla se puso a reflujo durante la noche. La reacción entonces se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (10/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.4 gramos, 44.0 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176$, $t_R = 0.5$ minutos.

6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario C)

15 El C.ii (0.4 gramos, 2.283 milimoles), y di-(1H-imidazol-1-il)-metanotona (0.407 gramos, 2.283 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo, el cual se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (10/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.3 gramos, 52.6 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218$, $t_R = 1.66$ minutos.

20 Intermediario D

8-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



Intermediario D

2,3-difluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina (D.i)

25 La 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (2.0 gramos, 10.31 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terbutilo (3.03 gramos, 10.31 milimoles), Na_2CO_3 (2.186 gramos, 20.62 milimoles), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.191 gramos, 1.031 milimoles), se disolvieron en dioxano (20 mililitros). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos. La reacción se agitó a 100°C durante la noche, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.0 gramo, 53.5 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182$, $t_R = 1.98$ minutos.

3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina (D.ii)

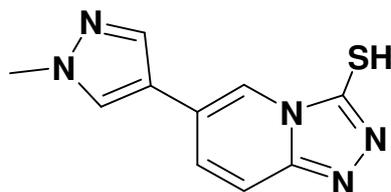
35 A una solución del D.i (500 miligramos, 2.76 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se le agregó monohidrato de hidrazina (0.347 mililitros, 11.04 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (10/1), para proporcionar el compuesto del título (500 miligramos, 68.1 % de rendimiento), como un sólido blanco. LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194$, $t_R = 0.5$ minutos.

8-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario D)

40 El D.ii (0.4 gramos, 2.071 milimoles), y di-(1H-imidazol-1-il)-metanotona (0.369 gramos, 2.071 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros). La solución resultante se agitó a 90°C durante 3 horas, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (10/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde pálido (0.2 gramos, 28.7 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 236$, $t_R = 1.78$ minutos.

Intermediario E

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



Intermediario E

2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (E.i)

Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-piridina (1.75 gramos, 9.94 milimoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.069 gramos, 9.94 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (1.149 gramos, 0.994 milimoles), y K₂CO₃ (2.75 gramos, 19.89 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros), se burbujeó con argón durante 10 minutos. La suspensión entonces se agitó a 90°C durante 8 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (EA), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de metanol (MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 gramos, 61.3 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 178, t_R = 1.80 minutos.

2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (E.ii)

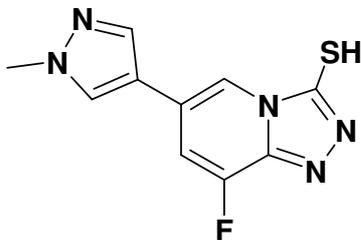
A una solución del E.i (1.0 gramo, 5.64 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), se le agregó monohidrato de hidrazina (0.531 mililitros, 16.93 milimoles). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se concentró, y el precipitado producido se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (EA), y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (0.9 gramos, 76 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 190, t_R = 0.30 minutos.

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario E)

A una suspensión del E.ii (1 gramo, 5.28 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros), se le agregó di-(1H-imidazol-1-il)-metanotona (0.942 gramos, 5.28 milimoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado producido se recolectó, se lavó con dicloro-metano (DCM), y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.78 gramos, 57.4 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.4 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 3.82 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 232, t_R = 1.75 minutos.

Intermediario F

8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



Intermediario F

2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (F.i)

Una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (1.9 gramos, 9.79 milimoles), y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.038 gramos, 9.79 milimoles), Na₂CO₃ (2.076 gramos, 19.59 milimoles), y Pd(PPh₃)₄ (1.131 gramos, 0.979 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 10 minutos, y entonces se calentó a 80°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (EA), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo (EA) (desde el 100 % hasta el 20 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.5 gramos, 57.4 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (d, 3H), 7.99 (d, 1H), 3.87 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 196, t_R = 1.91 minutos.

3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (F.ii)

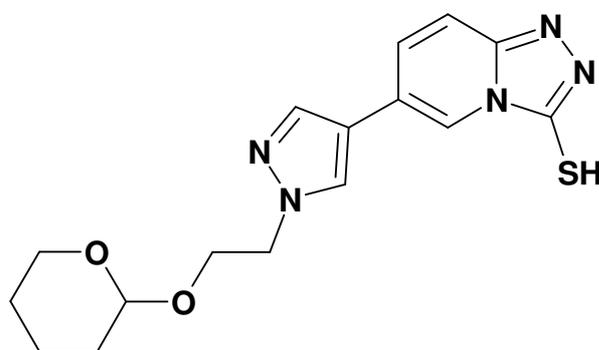
5 A una solución del F.i (1.6 gramos, 8.20 milimoles) en metanol (MeOH) (25 mililitros), se le agregó monohidrato de hidrazina (1.029 mililitros, 32.8 milimoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 10 horas. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado producido se recolectó mediante filtración, y se lavó con EtOH enfriado, para proporcionar el compuesto del título (1.2 gramos, 63.6 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 208$, $t_R = 0.27$ minutos.

8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario F)

10 A una suspensión del F.ii (0.8 gramos, 3.86 milimoles) en $CHCl_3$ (8 mililitros), se le agregó di-(1H-imidazol-1-il)-metanotiona (0.688 gramos, 3.86 milimoles), y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado producido se recolectó, se lavó con dicloro-metano (DCM) frío, y se secó, para proporcionar el compuesto del título (0.502 gramos, 46.9 % de rendimiento). El producto se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 250$, $t_R = 1.80$ minutos.

Intermediario G

6-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



Intermediario G

15 2-fluoro-5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-pirazol-4-il)-piridina (G.i)

Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-piridina (176 miligramos, 1.00 milimoles), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (322 miligramos, 1.00 milimoles), $Pd(PPh_3)_4$ (115 miligramos, 0.100 milimoles), y Na_2CO_3 (212 miligramos, 2.00 milimoles) en 1,4-dioxano (5 mililitros), se burbujó con N_2 durante 10 minutos, y entonces se agitó a 85°C durante 6 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (EA). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Se filtró y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (0.206 gramos, rendimiento del 63.6 %), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (m, 4H). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 292$, $t_R = 2.16$ minutos.

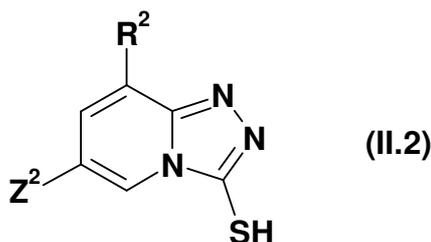
2-hidrazinil-5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-pirazol-4-il)-piridina (G.ii)

30 A una solución del G.i (800 miligramos, 2.75 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregó monohidrato de hidrazina (0.673 mililitros, 10.98 milimoles), y la mezcla se agitó a 70°C durante 8 horas. El solvente se removió, para proporcionar el compuesto del título (500 miligramos, 60.2 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 304$, $t_R = 0.26$ minutos.

6-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario G)

35 A una solución del G.ii (180 miligramos, 0.593 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se le agregó di-(1H-imidazol-1-il)-metanotiona (106 miligramos, 0.593 milimoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas. La suspensión resultante se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). El extracto se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 100 % al 95 %), para proporcionar un sólido amarillo. (0.12 gramos, 25.7 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 346$, $t_R = 2.10$ minutos.

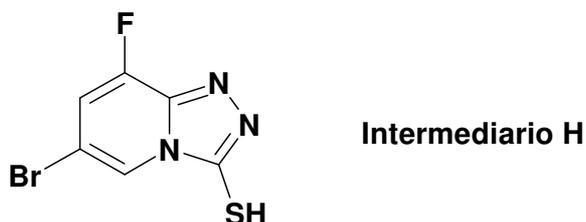
Bloques de construcción de la fórmula (II.2)



Los bloques de construcción de la fórmula (II.2), los cuales comprenden los intermediarios H e I, se sintetizaron de acuerdo con el esquema general 3, lado derecho.

Intermediario H

- 5 6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



5-bromo-3-fluoro-2-hidrazinil-piridina (H.i)

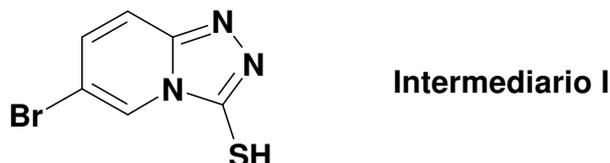
- 10 A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (15 gramos, 77 milimoles) en EtOH (250 mililitros), se le agregó hidrato de hidrazina (19.36 gramos, 387 milimoles), la mezcla se calentó a reflujo, y se agitó durante la noche (16 horas). El solvente de la mezcla de reacción se evaporó aproximadamente hasta la mitad bajo presión reducida, entonces se enfrió en un baño de hielo en donde se presentó la precipitación, se filtró, y se lavó el producto con un mínimo de EtOH y agua, y se secó al vacío para obtener el producto puro deseado como un polvo blanco (15 gramos, rendimiento del 94 %). LCMS (método A): $[M+H]^+ = 206.0, 208.0$, $t_R = 1.01$ minutos.

6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario H)

- 15 A una solución del H.i (15 gramos, 72.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (150 mililitros), se le agregó di-(1H-imidazol-1-il)-metanotioina (12.98 gramos, 72.8 milimoles) en porciones a 0°C; después de que se completó la adición, la mezcla se calentó a 85°C, y se agitó durante aproximadamente 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (5:1), para dar el producto puro deseado como un sólido amarillo (3.5 gramos, rendimiento del 19.3 %). LCMS (método A): $[M-H]^- = 246, 248$, $t_R = 2.10$ minutos. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, 1H).
- 20

Intermediario I

6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol



5-bromo-2-hidrazinil-piridina (I.i)

- 25 A una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina (10 gramos, 56.8 milimoles) en EtOH (120 mililitros), se le agregó hidrato de hidrazina (14.22 gramos, 284 milimoles), la mezcla se calentó a reflujo, y se agitó durante la noche (16 horas). El solvente de la mezcla de reacción se evaporó aproximadamente hasta la mitad bajo presión reducida, entonces se enfrió en un baño de hielo y se presentó la precipitación, se filtró, y se lavó el producto con un mínimo de EtOH y agua, y se secó al vacío para obtener el producto puro deseado como un polvo blanco (10.2 gramos, rendimiento del 91 %). LCMS (método A): $[M+H]^+ = 188.1, 190.1$, $t_R = 0.62$ minutos.
- 30

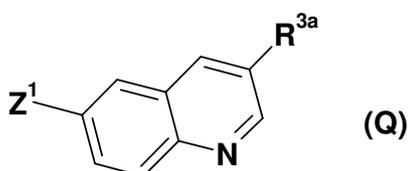
6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina-3-tiol (Intermediario I)

A una solución del I.i (10.2 gramos, 54.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (150 mililitros), se le agregó di-(1H-imidazol-1-il)-metanotioina (9.67 gramos, 54.2 milimoles) en porciones a 0°C; después de que se

completó la adición, la mezcla se calentó a 85°C, y se agitó durante aproximadamente 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de dicloro-metano (DCM)/MeOH (5:1), para dar el producto puro deseado como un sólido amarillo (7.3 gramos, rendimiento del 55.6 %). LCMS (método A): $[M-H]^- = 227.9$, $t_R = 2.03$ minutos. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

5

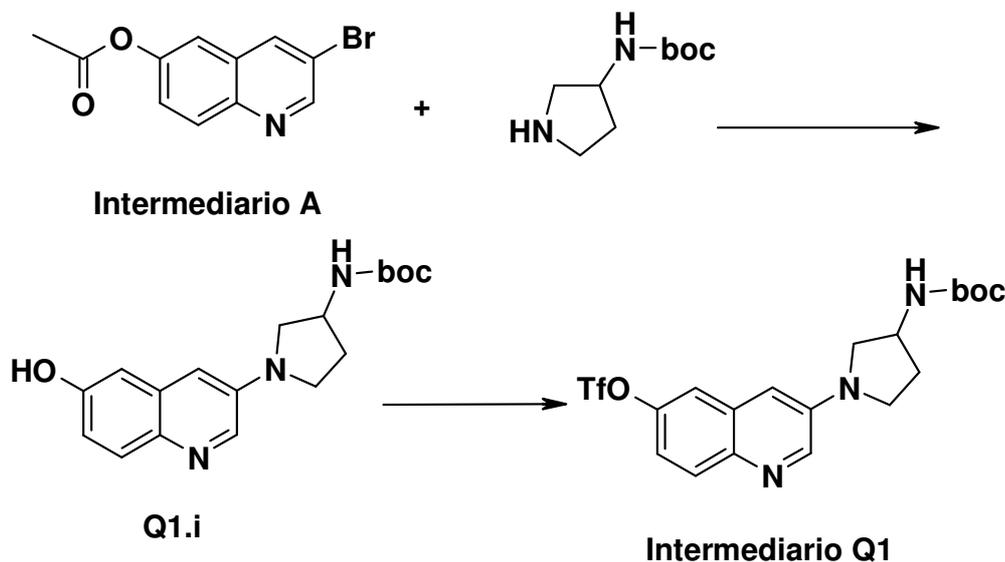
Bloques de construcción de la fórmula (Q)



Los bloques de construcción de la fórmula (Q), los cuales comprenden los intermediarios Q1 a Q36, se sintetizan de acuerdo con el esquema general 4 empezando a partir de los intermediarios A o B.

10 Intermediario Q1

trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-ilo



1-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-pirrolidin-3-il-carbamato de terbutilo (Q1.i)

Una mezcla del Intermediario A (1.50 gramos, 5.07 milimoles), pirrolidin-3-il-carbamato de terbutilo (1.13 gramos, 6.09 milimoles), Pd₂(dba)₃ (0.232 gramos, 0.254 milimoles), Xantphos (0.294 gramos, 0.507 milimoles), y KO^tBu (1.14 gramos, 10.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros) se burbujeó con argón durante 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.2 gramos, rendimiento del 11 %). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1.93$ minutos.

20

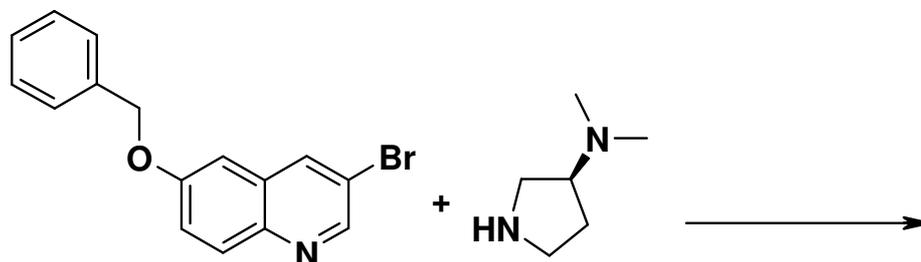
Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q1)

A una suspensión del Q1.i (200 miligramos, 0.546 milimoles) en piridina (1.5 mililitros), se le agregó Tf₂O (0.11 mililitros, 0.656 milimoles) por goteo bajo un baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se apagó con NaHCO₃ saturado, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (130 miligramos, rendimiento del 46 %). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 2.78$ minutos. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.20 (amplia, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.56~3.54 (m, 1H), 3.45~3.43 (m, 1H), 3.26~3.22 (m, 1H), 2.24~2.16 (m, 1H), 1.99~1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

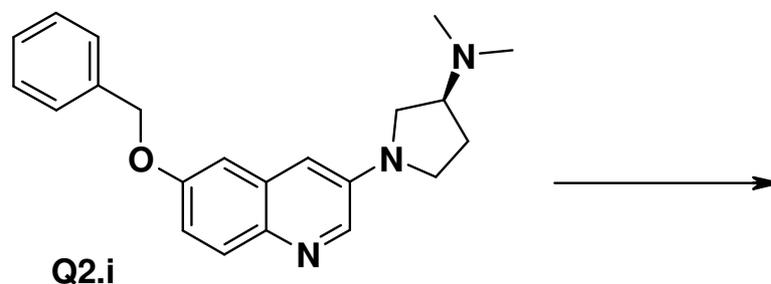
30

Intermediario Q2

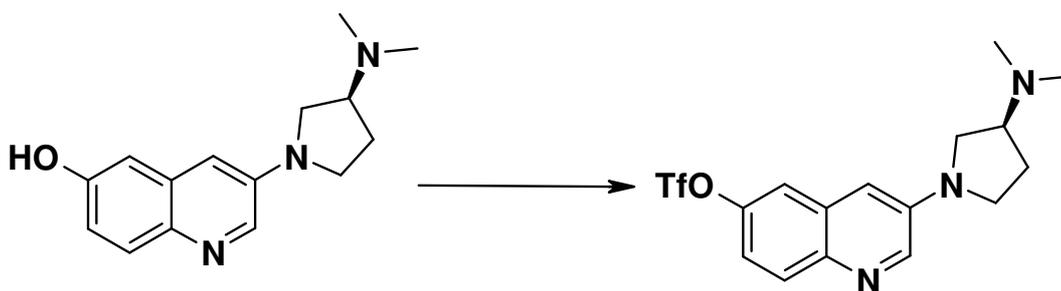
Trifluoro-metan-sulfonato de (S)-3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-ilo



Intermediario B



Q2.i



Q2.ii

Intermediario Q2

(S)-1-(6-(benziloxy)-quinolin-3-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (Q2.i)

- 5 Una mezcla del Intermediario B (450 miligramos, 1.43 mili-moles), (S)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (196 miligramos, 1.72 mili-moles), Pd₂(dba)₃ (65.6 miligramos, 0.072 milimoles), Xantphos (83 miligramos, 0.143 milimoles), y KO^tBu (241 miligramos, 2.15 mili-moles) en tolueno (4.5 mililitros), se burbujeó con argón durante 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces. La
- 10 fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (435 miligramos, rendimiento del 83 %). LCMS (método N): [M+H]⁺ = 348, t_R = 1.72 minutos.

(S)-3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-ol (Q2.ii)

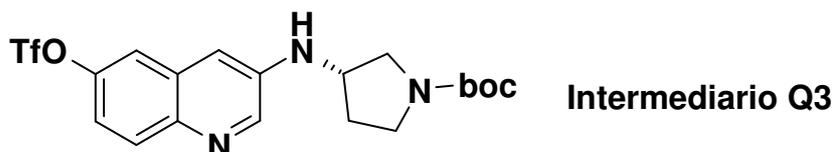
- 15 A una solución del Q2.i (435 miligramos, 1.43 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), se le agregó Pd/C al 10 % (133 miligramos, 0.125 milimoles). La mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (280 miligramos, rendimiento 78 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.90~6.87 (m, 3H), 3.61~3.57 (m, 1H), 3.53~3.49 (m, 1H), 3.38~3.32 (m,
- 20 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 7H), 1.85~1.80 (m, 1H).

Trifluoro-metan-sulfonato de (S)-3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q2)

5 A una suspensión del Q2.ii (280 miligramos, 0.979 milimoles), y piridina (0.2 mililitros, 2.45 milimoles) en dicloro-
 metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó Tf₂O (0.15 mililitros, 1.96 milimoles) por goteo bajo un baño de hielo. La
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se apagó con NaHCO₃ saturado, y se
 concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces.
 10 La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El
 producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM)),
 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (130 miligramos, rendimiento del 46 %). LCMS (método N):
 [M+H]⁺ = 390, t_R = 2.75 minutos. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37
 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.09~4.06 (m, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.44~3.38 (m, 1H), 3.24~3.20 (m, 1H), 2.90
 (amplia, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.93~1.83 (m, 1H).

Intermediario Q3

(S)-3-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il-amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo



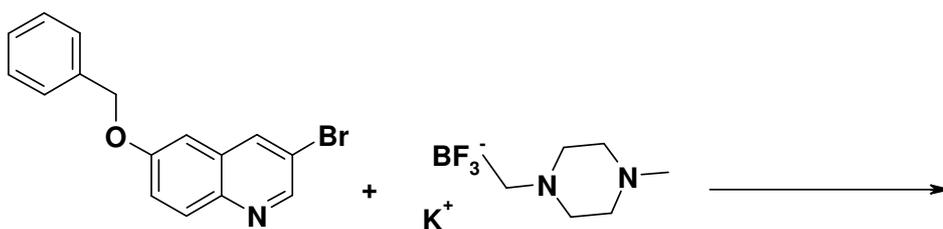
15 El (S)-3-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il-amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (Q3.i) se preparó empleando el mismo
 procedimiento como se describe para el intermediario Q2.i, utilizando el intermediario B y la cantidad equivalente de
 (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo en lugar de la (S)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina. LCMS (método P):
 [M+H]⁺ = 420, t_R = 1.71 minutos.

20 El (S)-3-(6-hidroxi-quinolin-3-il-amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (Q3.ii) se preparó a partir del Q3.i
 empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.ii. LCMS (método P): [M+H]⁺ = 330, t_R
 = 1.64 minutos.

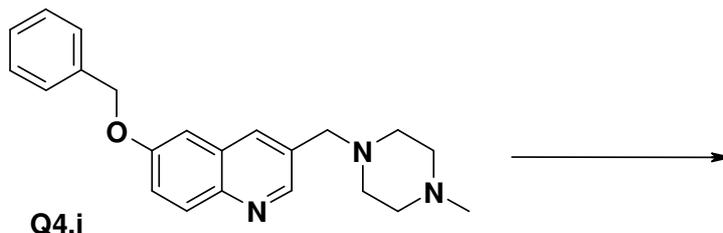
25 El (S)-3-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il-amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (Intermediario Q3) se
 preparó a partir del Q3.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2. LCMS
 (método P): [M+H]⁺ = 406, t_R = 1.76 minutos. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (s,
 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.17 (amplia, 1H), 3.77~3.71 (m, 1H), 3.56~3.49 (m, 2H), 3.37~3.34 (m, 1H),
 2.34~2.27 (m, 1H), 2.03~2.00 (m, 1H), 1.48 (d, 6H).

Intermediario Q4

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-quinolin-6-ilo



Intermediario B



Q4.i



Q4.ii

Intermediario Q4

1-((6-(benciloxi)-naftalen-2-il)-metil)-4-metil-piperazina (Q4.i)

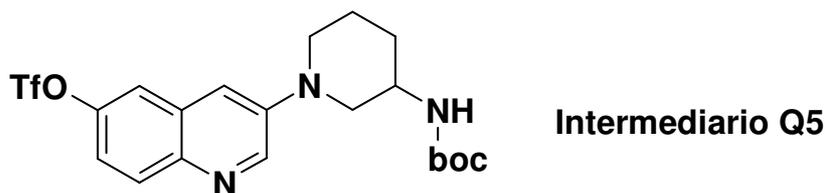
Una mezcla del Intermediario B (500 miligramos, 1.60 mili-moles), trifluoro-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-borato de potasio (351 miligramos, 1.60 milimoles), dibromo-bis-(tri-terbutil-fosfina)-di-paladio(I) (124 miligramos, 0.16 milimoles), y carbonato de cesio (1.56 gramos, 4.79 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mili-litros)/H₂O (0.5 mililitros) se burbujeó con argón durante 20 minutos. La mezcla resultante se mantuvo a 80°C, y se agitó durante la noche. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó agua, y el producto se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM) tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (180 miligramos, rendimiento del 33 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49~7.35 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.75~2.40 (amplia, 7H), 2.32 (s, 3H).

El 3-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-quinolin-6-ol (Q4.ii) se preparó a partir del Q4.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.ii. LCMS (método N): [M+H]⁺ = 258, t_R = 0.29 minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-quinolin-6-ilo (intermediario Q4) se preparó a partir del Q4.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.87~2.71 (amplia, 4H), 2.70~2.55 (amplia, 4H), 2.50 (s, 3H).

Intermediario Q5

20 Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo



Intermediario Q5

El 1-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-piperidin-3-il-carbamato de terbutilo (Q5.i) se preparó a partir del intermediario B

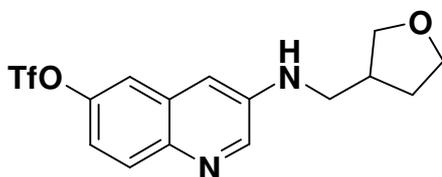
empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.i, utilizando la cantidad equivalente de piperidin-3-il-carbamato de terbutilo en lugar de la (*S*)-*N,N*-dimetil-pirrolidin-3-amina. LCMS (método P): $[M+H]^+$ = 434, t_R = 1.61 minutos.

- 5 El 1-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-piperidin-3-il-carbamato de terbutilo (Q5.ii) se preparó a partir del Q5.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.ii. LCMS (método P): $[M+H]^+$ = 344, t_R = 1.33 minutos.

- 10 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q5) se preparó a partir del Q5.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2. LCMS (método P): $[M+H]^+$ = 476, t_R = 1.80 minutos. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 3.85~3.82 (m, 1H), 3.70~3.67 (m, 2H), 3.02~2.96 (m, 1H), 2.88~2.82 (m, 1H), 1.99~1.87 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 1H), 1.51~1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Intermediario Q6

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-((tetrahidrofuran-3-il)-metil-amino)-quinolin-6-ilo



Intermediario

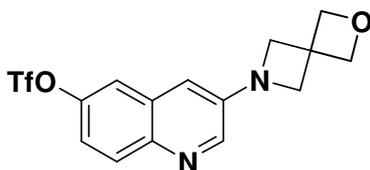
- 15 La 6-(benciloxi)-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)-metil)-quinolin-3-amina (Q6.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.i, utilizando la cantidad equivalente de (tetrahidrofuran-3-il)-metanamina en lugar de la (*S*)-*N,N*-dimetil-pirrolidin-3-amina. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 335, t_R = 2.32 minutos.

- 20 El 3-((tetrahidrofuran-3-il)-metil-amino)-quinolin-6-ol (Q6.ii) se preparó a partir del Q6.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 245, t_R = 1.40 minutos.

- 25 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-((tetrahidrofuran-3-il)-metil-amino)-quinolin-6-ilo (intermediario Q6) se preparó a partir del Q6.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 377, t_R = 6.01 minutos. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.36 (amplia, 1H), 4.02~3.97 (m, 1H), 3.93~3.89 (m, 1H), 3.84~3.78 (m, 1H), 3.73~3.70 (m, 1H), 3.26 (d, 2H), 2.67 (amplia, 1H), 2.23~2.15 (m, 1H), 1.80~1.72 (m, 1H).

Intermediario Q7

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptan-6-il)-quinolin-6-ilo



Intermediario Q7

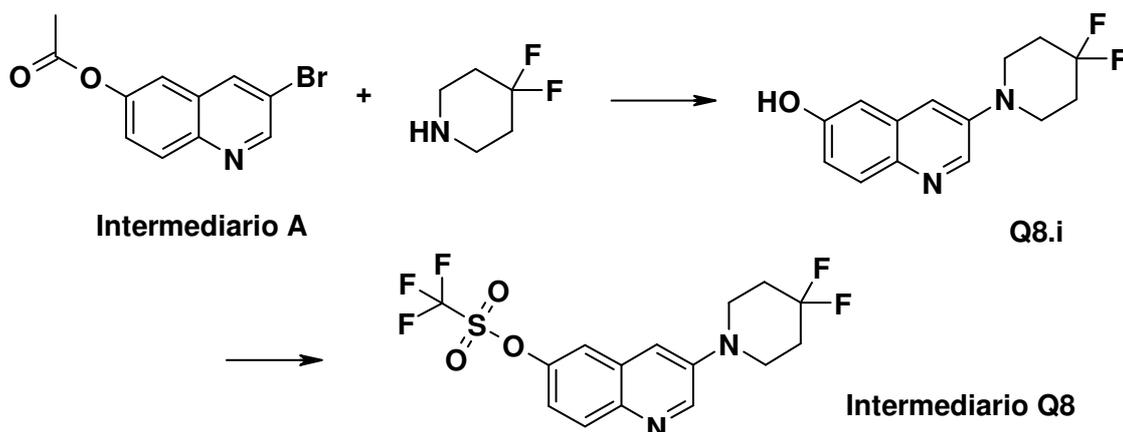
- 30 El 6-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptano (Q7.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.i, utilizando la cantidad equivalente de 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptano en lugar de la (*S*)-*N,N*-dimetil-pirrolidin-3-amina. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 333, t_R = 5.62 minutos.

El 3-(2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptan-6-il)-quinolin-6-ol (Q7.ii) se preparó a partir del Q7.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 242, t_R = 1.03 minutos.

- 35 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptan-6-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q7) se preparó a partir del Q7.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q2. LCMS (método N): $[M+H]^+$ = 375, t_R = 5.92 minutos.

Intermediario Q8

3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico



3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-quinolin-6-ol (Q8.i)

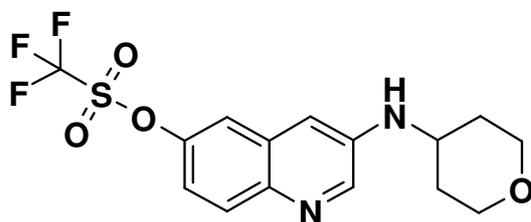
Una mezcla del Intermediario B (879 miligramos, 3.30 mili-moles), 4,4-difluoro-piperidina (400 miligramos, 3.30 milimoles), Pd₂(dba)₃ (302 miligramos, 0.330 milimoles), Xantphos (382 miligramos, 0.660 milimoles), y KO^tBu (748 miligramos, 6.60 mili-moles) en tolueno (10 mililitros), se burbujeó con argón durante 10 minutos. La mezcla se calentó entonces a 100°C durante la noche. La reacción se apagó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 60 %. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM)/alcohol isopropílico (IPA) (20 mililitros, 3 veces, volumen/volumen = 3/1). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con metanol (MeOH) al 2 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (270 miligramos, 31 % de rendimiento). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 265, t_R = 1.79 minutos.

3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico (intermediario Q8)

A una solución del Q8.i (270 miligramos, 1.022 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó NaH (60 %, 36.8 miligramos, 1.533 milimoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluoro-metil-sulfonyl)-metan-sulfonamida (438 miligramos, 1.226 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM)/alcohol isopropílico (IPA) (20 mililitros, 3 veces, volumen/ volumen = 3:1). El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con metanol (MeOH) al 2 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (320 miligramos, 79 % de rendimiento). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 397, t_R = 2.68 minutos.

Intermediario Q9

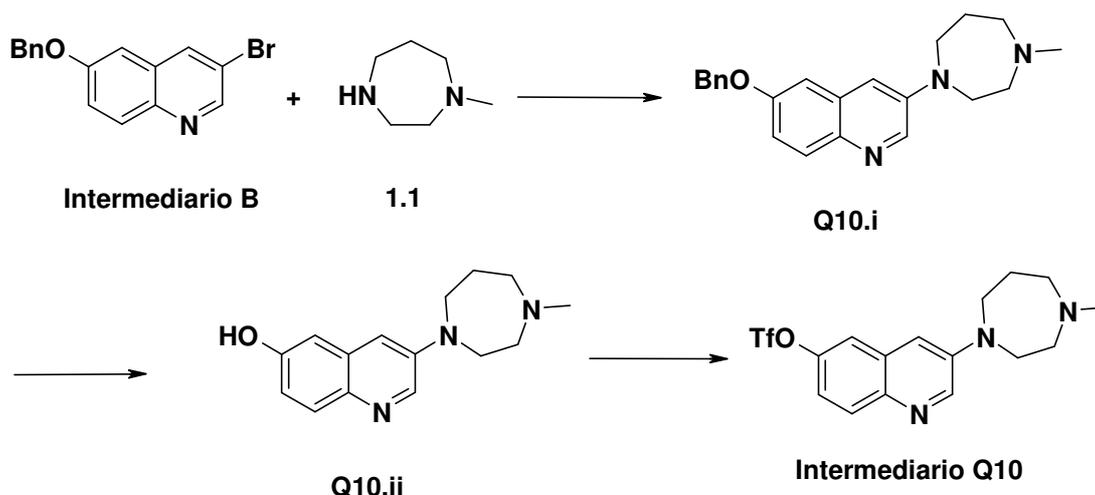
3-(tetrahidro-piran-4-il-amino)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico

**Intermediario Q9**

El intermediario Q9 se sintetizó a partir del intermediario A con un procedimiento similar a aquél del intermediario 8. LCMS (método B): [M+H]⁺ = 377, t_R = 2.61 minutos.

Intermediario Q10

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-quinolin-6-ilo



6-(benciloxi)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-quinolina (Q10.i)

Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (72.9 miligramos, 0.080 milimoles), Xantphos (101 miligramos, 0.175 milimoles), el intermediario B (500 miligramos, 1.591 milimoles), 1-metil-1,4-diazepano (1.1) (182 miligramos, 1.591 milimoles), y KO^tBu (357 miligramos, 3.18 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se estuvo burbujeando con nitrógeno durante 15 minutos. La reacción se agitó a 110°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía, para dar el compuesto del título (320 miligramos, rendimiento del 58 %). LCMS (método N): [M+H]⁺ = 348, t_R = 1.75 minutos.

3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-quinolin-6-ol (Q10.ii)

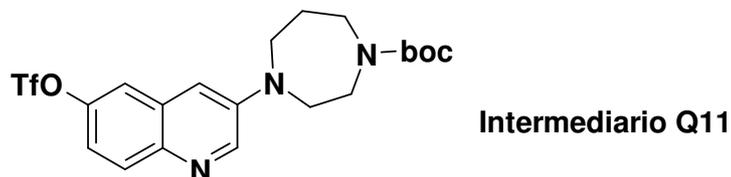
Una mezcla del Q10.i (310 miligramos, 0.892 milimoles), y Pd/C al 10 % (18.99 miligramos, 0.178 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta la sequedad, para dar el compuesto del título (220 miligramos, rendimiento del 96 %). LCMS (método N): [M+H]⁺ = 258, t_R = 0.28 minutos.

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q10)

A una solución del Q10.ii (220 miligramos, 0.855 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se le agregó piridina (0.41 mili-litros, 5.13 milimoles). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se agregó por goteo (TfO)₂O (0.36 mililitros, 2.138 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se apagó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía, para dar el compuesto del título (260 miligramos, rendimiento 74 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 (br, 2H) 2.13 (br, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.65 (br, 2H) 2.84 (br, 2H) 3.65 (br, 2H) 3.75 (br, 2H) 7.07 (br. s., 1H) 7.51 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.72 (s, 1H), LCMS (método N): [M+H]⁺ = 390, t_R = 2.69 minutos.

Intermediario Q11

4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terbutilo



El 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terbutilo (Q11.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i, utilizando la cantidad equivalente de 1,4-diazepan-1-carboxilato de terbutilo (2.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): [M+H]⁺ = 434, t_R = 2.57 minutos.

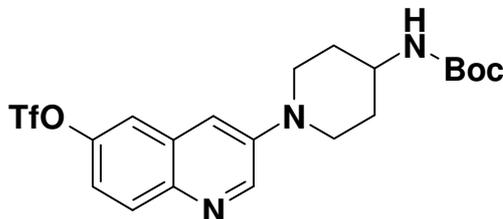
El 4-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terbutilo (Q11.ii) se preparó a partir del Q11.i, empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): [M+H]⁺ = 344, t_R = 2.55 minutos.

El 4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terbutilo (intermediario Q11) se preparó a partir del Q11.ii, empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método

O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4.34$ minutos.

Intermediario Q12

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-(terbutoxi-carbonil-amino)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo



Intermediario Q12

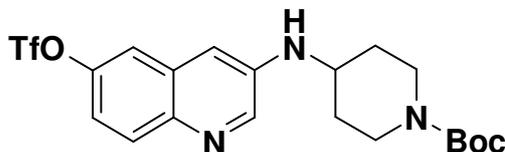
5 El 1-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (Q12.i) se preparó a partir del intermediario B, empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i, utilizando la cantidad equivalente de 1-piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (3.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método O): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 4.17$ minutos.

10 El 1-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (Q12.ii) se preparó a partir del Q12.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.99$ minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-(terbutoxi-carbonil-amino)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q12) se preparó a partir del Q12.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.60 -1.66 (m, 3H) 2.16 (d, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 7.30 - 7.42 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 8.84 (s, 1H), LCMS (método O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4.38$ minutos.

15 Intermediario Q13

4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il-amino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo



Intermediario Q13

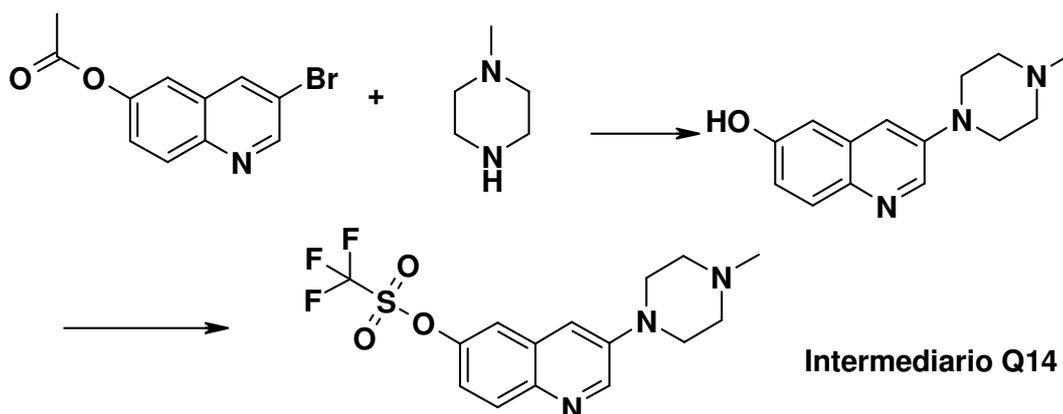
20 El 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il-amino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Q13.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i, utilizando la cantidad equivalente de 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (4.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método P): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 1.88$ minutos.

El 4-(6-hidroxi-quinolin-3-il-amino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Q13.ii) se preparó a partir del Q13.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q13.ii. LCMS (método P): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.36$ minutos.

25 El 4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il-amino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (intermediario Q13) se preparó a partir del Q13.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. 1H -RMN (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 1.29 -1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9 H) 2.07 (t, 2H) 3.05 - 3.07 (m, 2H) 3.60 - 3.65 (m, 1H) 4.08 (t, 2H) 7.25 -7.32 (m, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.91 (d, 1H) 8.47 (d, 1H). LCMS (método P): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.78$ minutos.

Intermediario Q14

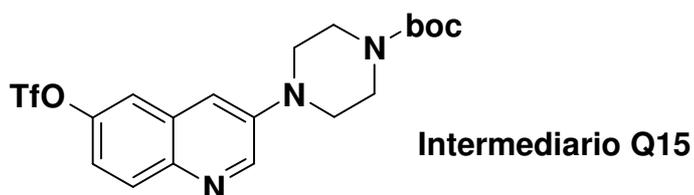
Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ilo



El intermediario Q14 se sintetizó a partir del intermediario A y 1-metil-piperazina, con un procedimiento similar a aquél del intermediario 8. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 376$, $t_R = 1.90$ minutos.

Intermediario Q15

- 5 4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



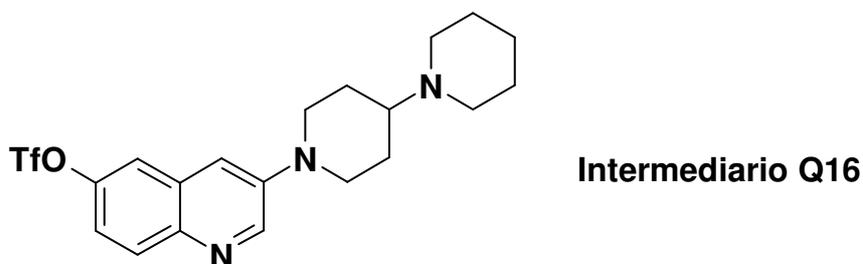
- 10 El 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q15.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 4-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método P): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1.88$ minutos.

El 4-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q15.ii) se preparó a partir del Q15.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método P): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1.57$ minutos.

- 15 El 4-(6-(trifluoro-metil-sulfoniloxi)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (intermediario Q15) se preparó a partir del Q15.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 3.31 - 3.39 (m, 4H) 3.66 (br, 4H) 7.48 (d, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.90 (s, 1H). LCMS (método P): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 1.82$ minutos.

Intermediario Q16

trifluoro-metan-sulfonato de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-quinolin-6-ilo



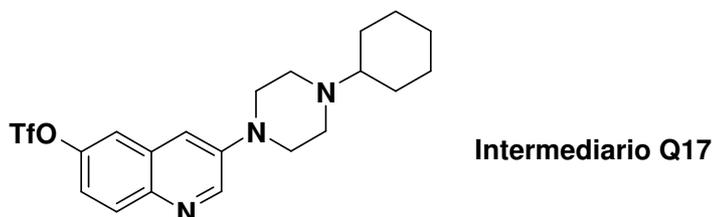
- 20 La 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-(benciloxi)-quinolina (Q16.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 1,4'-bipiperidina (7.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1.83$ minutos.

El 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-quinolin-6-ol (Q16.ii) se preparó a partir del Q16.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 0.89$ minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q16) se preparó a partir del Q16.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1.94$ minutos.

Intermediario Q17

- 5 Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ilo



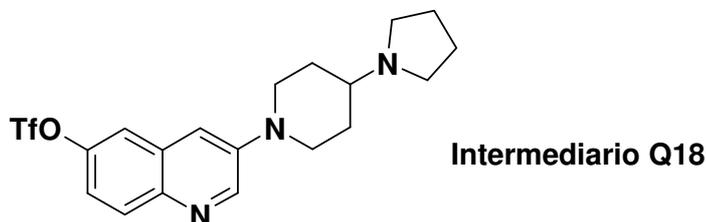
La 6-(benciloxi)-3-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-quinolina (Q17.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 1-ciclohexil-piperazina (8.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1.94$ minutos.

- 10 El 3-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ol (Q17.ii) se preparó a partir del Q17.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 1.25$ minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q17) se preparó a partir del Q17.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1.97$ minutos.

- 15 Intermediario Q18

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo



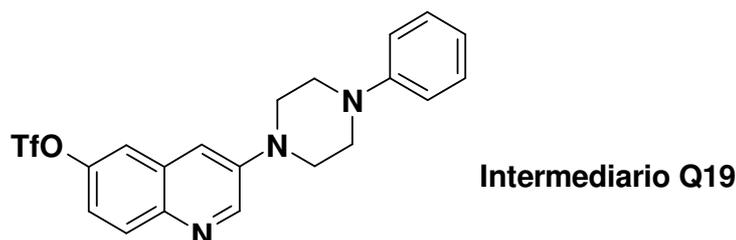
- 20 La 6-(benciloxi)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-quinolina (Q18.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 4-(pirrolidin-1-il)-piperidina (9.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 388$, $t_R = 1.86$ minutos.

El 3-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ol (Q18.ii) se preparó a partir del Q18.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 298$, $t_R = 0.37$ minutos.

- 25 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q18) se preparó a partir del Q18.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 1.83$ minutos.

Intermediario Q19

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ilo



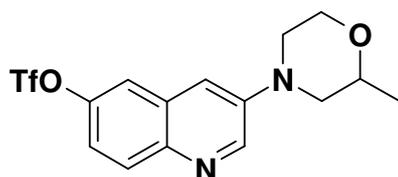
La 6-(benciloxi)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-quinolina (Q19.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 1-fenil-piperazina (10.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 396$, $t_R = 2.88$ minutos.

5 El 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ol (Q19.ii) se preparó a partir del Q19.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 306$, $t_R = 2.09$ minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q19) se preparó a partir del Q19.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2.90$ minutos.

Intermediario Q20

10 Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-metil-morfolino)-quinolin-6-ilo



Intermediario Q20

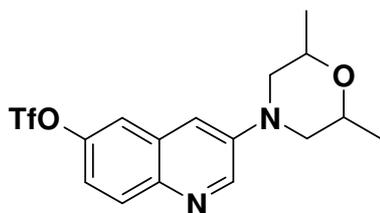
La 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-2-metil-morfolina (Q20.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 2-metil-morfolina (11.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2.59$ minutos.

15 El 3-(2-metil-morfolino)-quinolin-6-ol (Q20.ii) se preparó a partir del Q20.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q20.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1.51$ minutos.

El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-metil-morfolino)-quinolin-6-ilo (intermediario Q20) se preparó a partir del Q20.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 2.65$ minutos.

20 Intermediario Q21

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2,6-dimetil-morfolino)-quinolin-6-ilo



Intermediario Q21

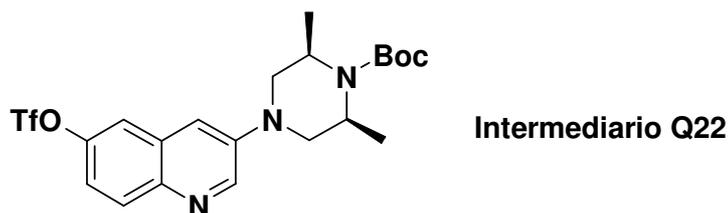
25 La 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-2,6-dimetil-morfolina (Q21.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de la 2,6-dimetil-morfolina (12.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2.68$ minutos.

El 3-(2,6-dimetil-morfolino)-quinolin-6-ol (Q21.ii) se preparó a partir del Q21.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 259$, $t_R = 1.40$ minutos.

30 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2,6-dimetil-morfolino)-quinolin-6-ilo (intermediario Q21) se preparó a partir del Q21.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 391$, $t_R = 2.72$ minutos.

Intermediario Q22

(2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(6-(trifluoro-metil-sulfonilo)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



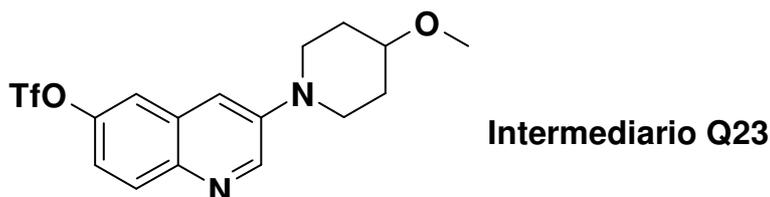
5 El 4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q22.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de (2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (13.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 448$, $t_R = 2.96$ minutos.

El 4-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q22.ii) se preparó a partir del Q22.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 358$, $t_R = 1.27$ minutos.

10 El (2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(6-(trifluoro-metil-sulfonilo)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (intermediario Q22) se preparó a partir del Q22.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 490$, $t_R = 2.96$ minutos.

Intermediario Q23

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo



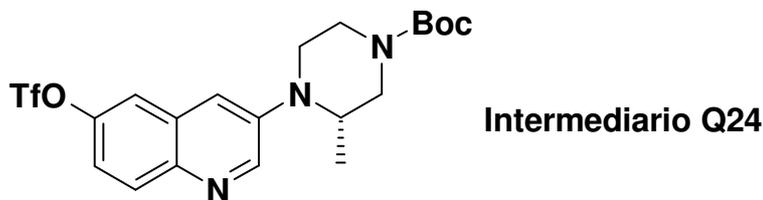
15 La 6-(benciloxi)-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-quinolina (Q23.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 4-metoxi-piperidina (14.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2.54$ minutos.

El 3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-ol (Q23.ii) se preparó a partir del Q23.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 259$, $t_R = 1.58$ minutos.

20 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q23) se preparó a partir del Q23.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 391$, $t_R = 2.66$ minutos.

Intermediario Q24

(*S*)-3-metil-4-(6-(trifluoro-metil-sulfonilo)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



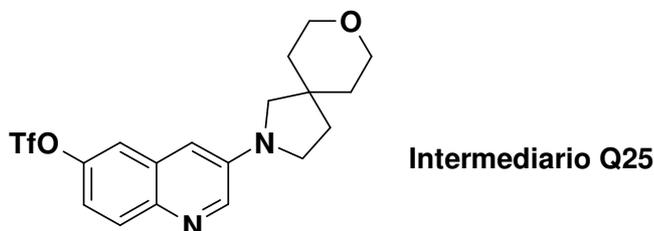
25 El (*S*)-4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q24.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de (*S*)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (15.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método N): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 2.81$ minutos.

30 El (*S*)-4-(6-hidroxi-quinolin-3-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (Q24.ii) se preparó a partir del Q24.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.28$ minutos.

El (S)-3-metil-4-(6-(trifluoro-metil-sulfonilo)-quinolin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (intermediario Q24) se preparó a partir del Q24.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.79$ minutos.

Intermediario Q25

- 5 3-(8-oxa-2-aza-espiro-[4.5]-dec-2-il)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico



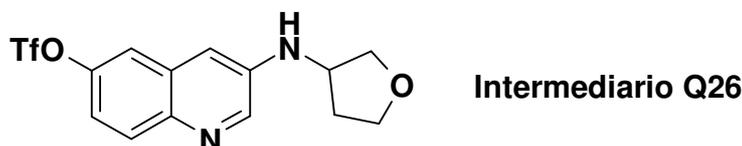
10 La 6-benciloxi-3-(8-oxa-2-aza-espiro-[4.5]-dec-2-il)-quinolina (Q25.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 8-oxa-2-aza-espiro-[4.5]-decano (16.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método A): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 2.47$ minutos.

El 3-(8-oxa-2-aza-espiro-[4.5]-dec-2-il)-quinolin-6-ol (Q25.ii) se preparó a partir del Q25.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método A): $[M+H]^+ = 285$, $t_R = 4.90$ minutos.

15 El 3-(8-oxa-2-aza-espiro-[4.5]-dec-2-il)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico (intermediario Q25) se preparó a partir del Q25.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método A): $[M+H]^+ = 417$, $t_R = 2.73$ minutos.

Intermediario Q26

- 3-(tetrahidrofuran-3-il-amino)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico



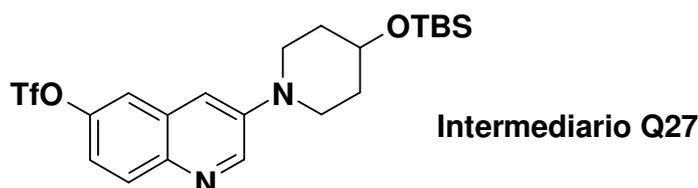
20 La (6-benciloxi-quinolin-3-il)(tetrahidrofuran-3-il)-amina (Q26.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 3-amino-tetrahidrofurano (THF) (17.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método A): $[M+H]^+ = 321$, $t_R = 2.38$ minutos.

El 3-(tetrahidrofuran-3-il-amino)-quinolin-6-ol (Q26.ii) se preparó a partir del Q26.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método A): $[M+H]^+ = 231$, $t_R = 1.58$ minutos.

25 El 3-(tetrahidrofuran-3-il-amino)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico (intermediario Q26) se preparó a partir del Q26.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método A): $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.54$ minutos.

Intermediario Q27

- trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo



30 La 6-(benciloxi)-3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-quinolina (Q27.i) se preparó a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i utilizando la cantidad equivalente de 1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidina (18.1) en lugar del 1-metil-1,4-diazepano (1.1). LCMS (método M): $[M+H]^+ = 449$, $t_R = 2.46$

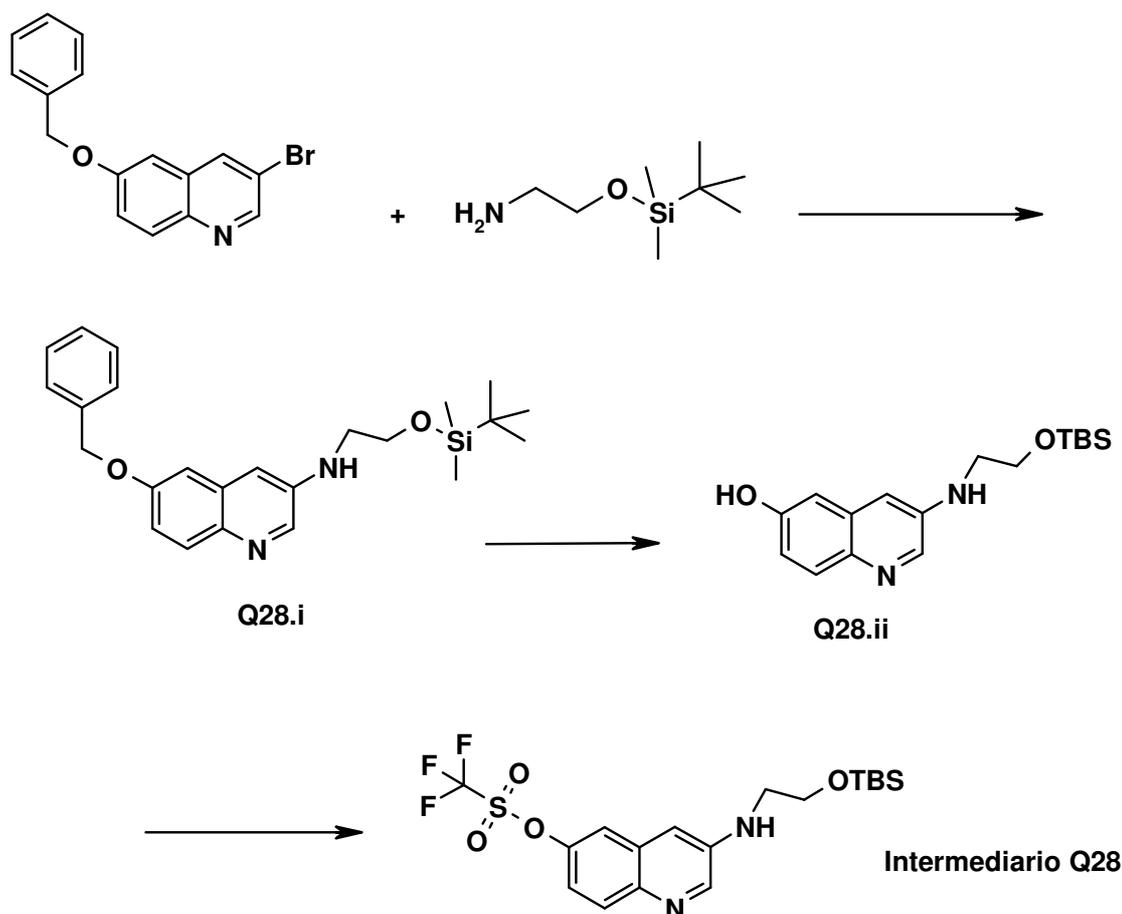
minutos.

El 3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ol (Q27.ii) se preparó a partir del Q27.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método N): $[M+H]^+ = 359$, $t_R = 2.81$ minutos.

- 5 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q27) se preparó a partir del Q27.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.91~3.98 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

Intermediario Q28

trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-etil-amino)-quinolin-6-ilo



10

6-(benciloxi)-N-(2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-etil)-quinolin-3-amina (Q28.i)

- 15 A una suspensión del Intermediario B (4.0 gramos, 12.73 milimoles) en tolueno (90 mililitros), se le agregaron 2-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-etil-amina (6.70 gramos, 38.2 milimoles), KO^tBu (0.714 gramos, 6.37 milimoles), Xantphos (1.473 gramos, 2.55 mili-moles), y Pd₂(dba)₃ (0.291 gramos, 0.318 milimoles), bajo una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 100°C durante 8 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió entonces en 200 mililitros de EtOAc, y se lavó con agua (30 mililitros) y salmuera (30 mililitros). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, entonces se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (3.6 gramos, 40.1 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 3.21$ minutos.

20

3-(2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-etil-amino)-quinolin-6-ol (Q28.ii)

A una solución del Q28.i (4.0 gramos, 9.79 milimoles) en metanol (MeOH) (200 mililitros), se le agregó paladio sobre carbón al 10 % (1.042 gramos, 0.979 milimoles). Después de agitarse bajo una atmósfera de H₂ a 25°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el

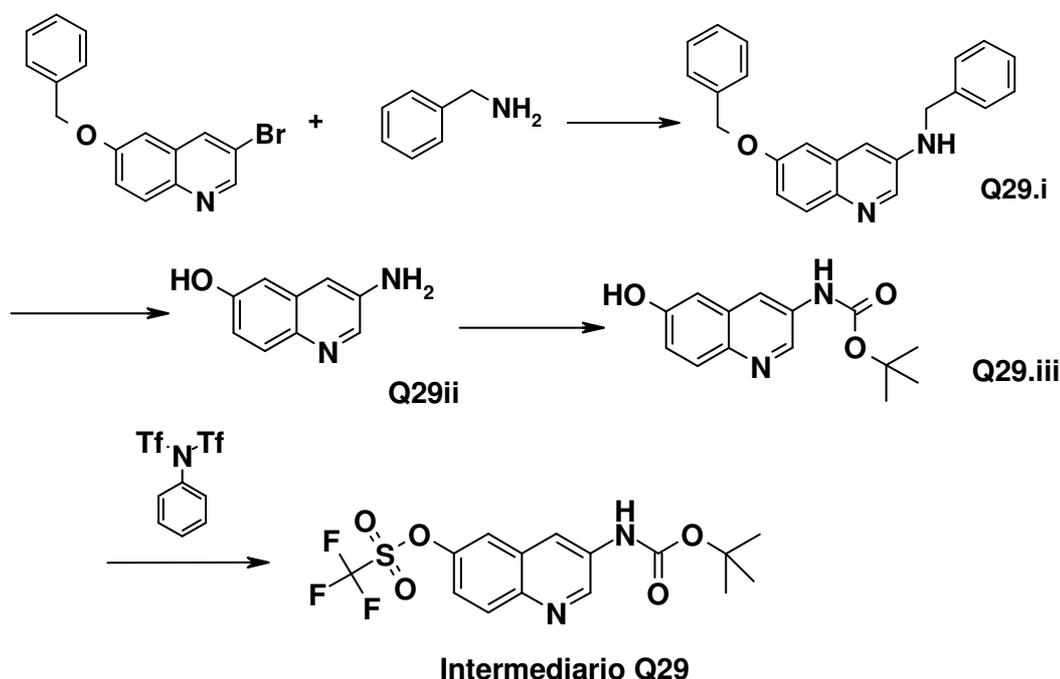
compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2.5 gramos, 39.3 % de rendimiento). El producto crudo se utilizó sin mayor purificación. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 319$, $t_R = 2.42$ minutos.

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-etil-amino)-quinolin-6-ilo (Intermediario Q28)

5 A una solución del Q28.ii (2.3 gramos, 7.22 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros), se le agregó piridina (1.168 mililitros, 14.44 milimoles). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y entonces se agregó por goteo anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (3.06 gramos, 10.83 milimoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. El solvente de la reacción se removió bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), se lavó con agua (10 mili-litros) y salmuera (10 mililitros). La fase orgánica entonces se
10 secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (1.5 gramos, 17.06 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 450$, $t_R = 3.33$ minutos.

Intermediario Q29

trifluoro-metan-sulfonato de 3-(terbutoxi-carbonil-amino)-quinolin-6-ilo



15

N-bencil-6-(benciloxi)-quinolin-3-amina (Q29.i)

El intermediario B (4.0 gramos, 12.73 milimoles), bencil-amina (4.09 gramos, 38.2 milimoles), Xantphos (1.473 gramos, 2.55 milimoles), KO^tBu (2.86 gramos, 25.5 milimoles), y $Pd_2(dba)_3$ (1.166 gramos, 1.273 milimoles), se suspendieron en tolueno (90 mililitros). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos y se agitó a 100°C durante
20 8 horas. La reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 100 mililitros de EtOAc, se lavó con agua (20 mililitros) y salmuera (20 mililitros). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo deseado, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4.0 gramos, 72.0 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 341$, $t_R = 2.76$ minutos.

25 El 3-amino-quinolin-6-ol (Q29.ii) se obtuvo mediante la adición de una solución del Q29.i (1.0 gramo, 2.94 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), paladio al 10 % sobre carbón (0.313 gramos, 0.294 milimoles), y agitando la mezcla de reacción bajo una atmósfera de H_2 (1 atmósfera) a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un
30 sólido amarillo pálido (0.5 gramos, 80 % de rendimiento). El producto crudo se utilizó sin mayor purificación. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 161$, $t_R = 0.31$ minutos.

6-hidroxi-quinolin-3-il-carbamato de terbutilo (Q29.iii)

A una solución del Q29.ii (0.5 gramos, 3.12 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó $(Boc)_2O$ (1.450 mililitros, 6.24 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. El tetrahidrofurano (THF) se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mililitros), subsiguientemente se lavó
35 con una solución de HCl al 1 % (10 mililitros), agua (10 mililitros), $NaHCO_3$ saturado al 60 % (10 mililitros), y

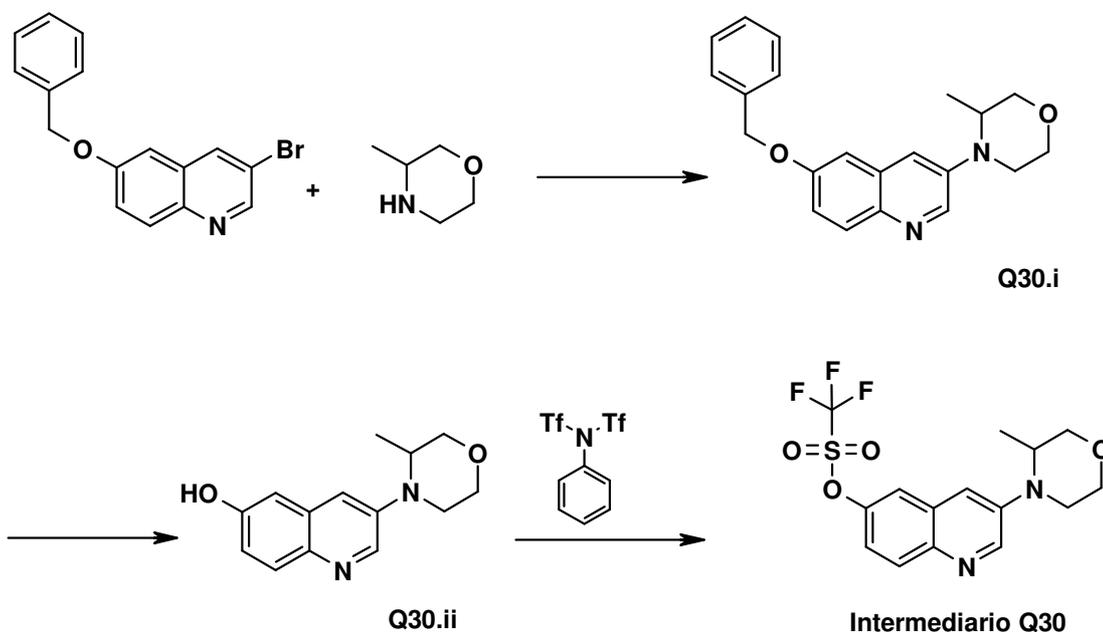
salmuera (10 mililitros). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un aceite color café, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.5 gramos, 61.5 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261$, $t_R = 2.17$ minutos.

5 Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(terbutoxi-carbonil-amino)-quinolin-6-ilo (Intermediario Q29)

A una solución del Q29.iii (0.3 gramos, 1.153 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó NaH (60 %, 0.055 gramos, 2.305 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó entonces 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluoro-metil-sulfonyl)-metan-sulfonamida (0.494 gramos, 1.383 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción entonces se apagó con 1 mililitro de agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros, 4 veces). La fase orgánica combinada se lavó con 10 mililitros de agua y 10 mililitros de salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , entonces se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.3 gramos, 66.3 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$, $t_R = 2.79$ minutos.

15 Intermediario Q30

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-metil-morfolino)-quinolin-6-ilo



4-(6-(benciloxi)-quinolin-3-ilo)-3-metil-morfolina (Q30.i)

Una mezcla del Intermediario B (1.0 gramo, 3.18 milimoles), 3-metil-morfolina (0.966 gramos, 9.55 milimoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.291 gramos, 0.318 milimoles), Xantphos (0.368 gramos, 0.637 milimoles), y KO^tBu (0.714 gramos, 6.37 milimoles) en tolueno (30 mililitros), se burbujeó con argón durante 10 minutos. La reacción se agitó a 100°C durante 8 horas, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mililitros de EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (800 miligramos, 60.9 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335$, $t_R = 2.53$ minutos.

3-(3-metil-morfolino)-quinolin-6-ol (Q30.ii)

A una solución del Q30.i (800 miligramos, 2.392 milimoles) en metanol (MeOH) (200 mililitros), se le agregó paladio al 10 % sobre carbón (255 miligramos, 0.239 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (1 atmósfera), a temperatura ambiente durante 3 horas. El Pd/C se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró, para proporcionar el compuesto del título (600 miligramos, 73.9 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. El producto crudo se utilizó sin mayor purificación. LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245$, $t_R = 1.42$ minutos.

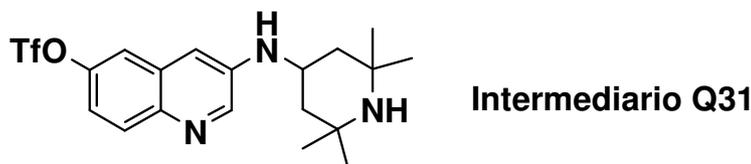
Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(3-metil-morfolino)-quinolin-6-ilo (Intermediario Q30)

A una solución del Q30.ii (200 miligramos, 0.819 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó NaH (60 %, 65.5 miligramos, 1.637 milimoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluoro-metil-sulfonyl)-metan-sulfonamida (585 mili-gramos, 1.637 milimoles), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua (1 mililitro), y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros, 4 veces), la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (100 miligramos, 32.5 % de rendimiento). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377$, $t_R = 2.62$ minutos.

Intermediario Q31

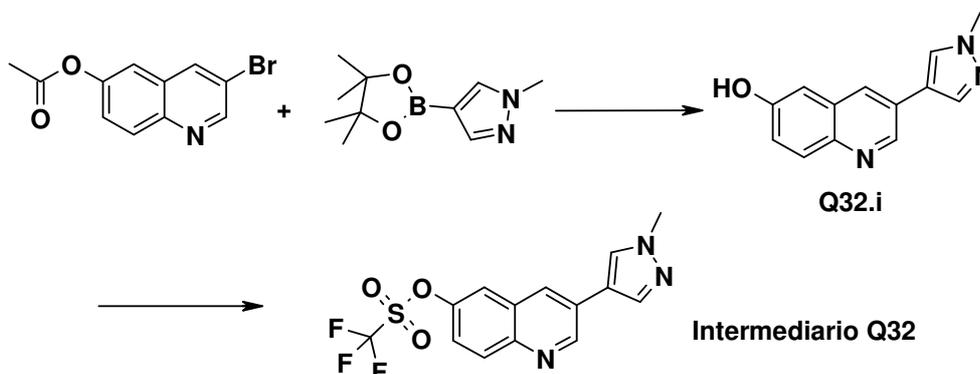
Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-amino)-quinolin-6-ilo



El compuesto del título se preparó empezando a partir del intermediario B empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q30. LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$, $t_R = 2.03$ minutos.

Intermediario Q32

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolin-6-ilo



3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolin-6-ol (Q32.i)

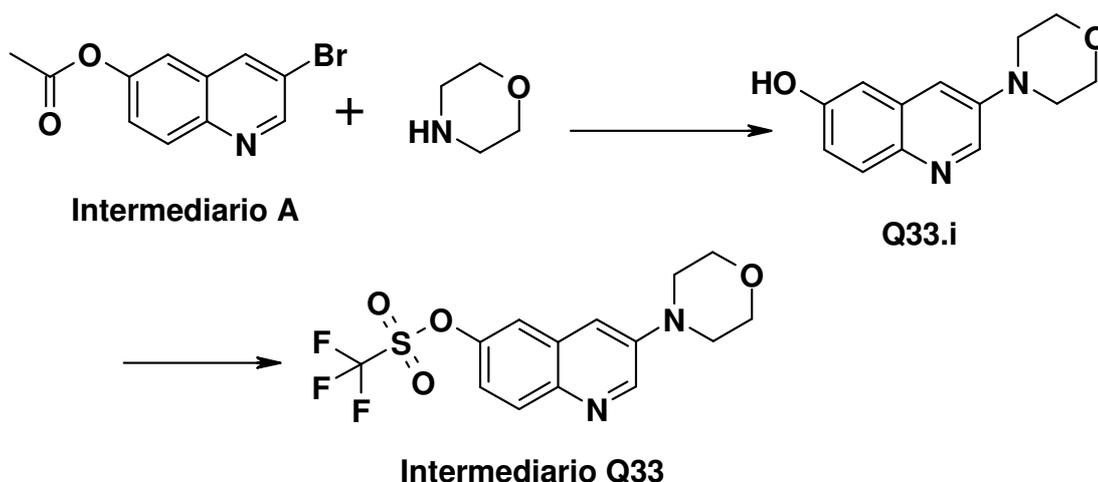
Una mezcla del Intermediario A (1.8 gramos, 6.76 milimoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.548 gramos, 7.44 milimoles), Na_2CO_3 (2.151 gramos, 20.29 milimoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.782 gramos, 0.676 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se burbujeó con argón durante 10 minutos. Entonces la mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 mililitros), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris pálido (1.1 gramos, 65 % de rendimiento). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.90 (s, 3H). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226$, $t_R = 1.41$ minutos.

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolin-6-ilo (Intermediario Q32)

El Q32.i (0.9 gramos, 4.00 milimoles) se disolvió en piridina (8 mililitros). La solución se enfrió hasta 0°C , y se agregó anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (1.353 gramos, 4.79 milimoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción entonces se apagó con NaHCO_3 saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros, 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (t, 2H), 7.76 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H). LCMS (método B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$, $t_R = 2.43$ minutos.

Intermediario Q33

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-morfolino-quinolin-6-ilo



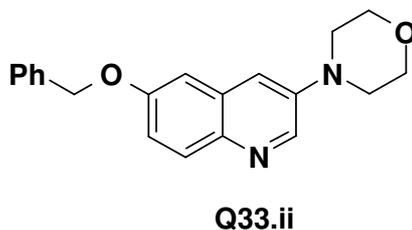
3-morfolin-4-il-quinolin-6-ol (Q33.i)

Una mezcla del Intermediario A (0.8 gramos, 3.01 milimoles), morfolina (1.048 gramos, 12.03 milimoles), Pd₂(dba)₃ (0.275 gramos, 0.301 milimoles), Xantphos (0.305 gramos, 0.602 milimoles), y KO^tBu (0.337 gramos, 3.01 milimoles) en tolueno (15 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 15 minutos, y entonces se calentó a 100°C durante 5 horas bajo radiación de microondas (MW). La mezcla se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM)/alcohol isopropílico (IPA) (10 mililitros, volumen/volumen = 3/1) por 3 veces. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título (0.31 gramos, 40.3 % de rendimiento). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 231, t_R = 1.1 minutos.

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-morfolin-4-il-quinolin-6-ilo (Intermediario Q33)

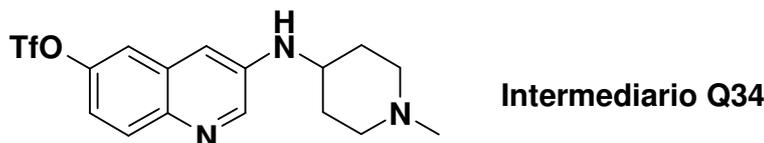
A una solución del Q33.i (300 miligramos, 1.303 milimoles) en piridina (5 mililitros), se le agregó Tf₂O (441 miligramos, 1.563 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se apagó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 60 %, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros, 3 veces). El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café (0.22 gramos, 37.3 % de rendimiento), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (método B): [M+H]⁺ = 363, t_R = 2.49 minutos.

De una manera alternativa, el intermediario Q33 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para los intermediarios Q10 y Q28, empezando a partir del intermediario B, por medio del 6-benciloxi-3-morfolin-4-il-quinol (Q33.ii).



Intermediario Q34

3-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-quinolin-6-il-éster de ácido trifluoro-metan-sulfónico



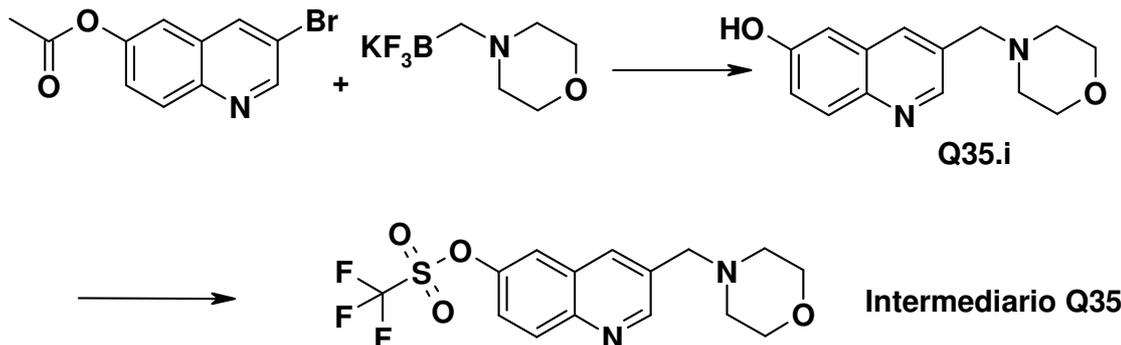
La 6-benciloxi-quinolin-3-il-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (Q34.i) se preparó a partir del intermediario B y 4-amino-1-metil-piperidina, empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.i. LCMS (método O): [M+H]⁺ = 248, t_R = 1.38 minutos.

El 3-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-quinolin-6-ol (Q34.ii) se preparó a partir del Q34.i empleando el mismo procedimiento como se describe para el Q10.ii. LCMS (método O): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0.92$ minutos.

5 El trifluoro-metan-sulfonato de 3-(4-(terbutoxi-carbonil-amino)-piperidin-1-il)-quinolin-6-ilo (intermediario Q34) se preparó a partir del Q34.ii empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q10. LCMS (método O): $[M+H]^+ = 390$, $t_R = 1.35$ minutos. 1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.49 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.69 (d, 1h), 7.31 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

Intermediario Q35

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(morfolino-metil)-quinolin-6-ilo



10 3-(morfolino-metil)-quinolin-6-ol (Q35.i)

Una mezcla del Cs_2CO_3 (4.75 gramos, 14.49 milimoles), el intermediario A (1.285 gramos, 4.83 milimoles), y sales de trifluoro-borato (1 gramo, 4.83 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. Entonces se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.033 gramos, 0.145 milimoles). La mezcla se agitó a $80^\circ C$ durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se concentró y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. El sólido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación (440 miligramos, 33.6 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 0.44$ minutos.

15

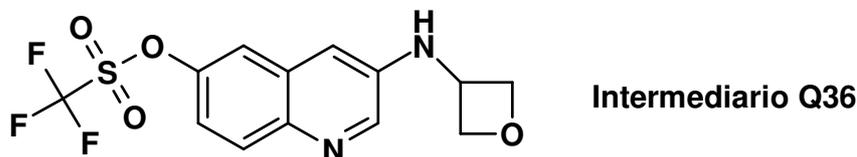
Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(morfolino-metil)-quinolin-6-ilo (Intermediario Q35)

A una solución de 3-(morfolino-metil)-quinolin-6-ol (400 mili-gramos, 1.637 milimoles) en piridina (5 mililitros), se le agregó anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (462 miligramos, 1.637 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) por 3 veces. El extracto se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (110 miligramos, 16.1 % de rendimiento). LCMS (método B): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 1.78$ minutos.

20

25 Intermediario Q36

Trifluoro-metan-sulfonato de 3-(oxetan-3-il-amino)-quinolin-6-ilo



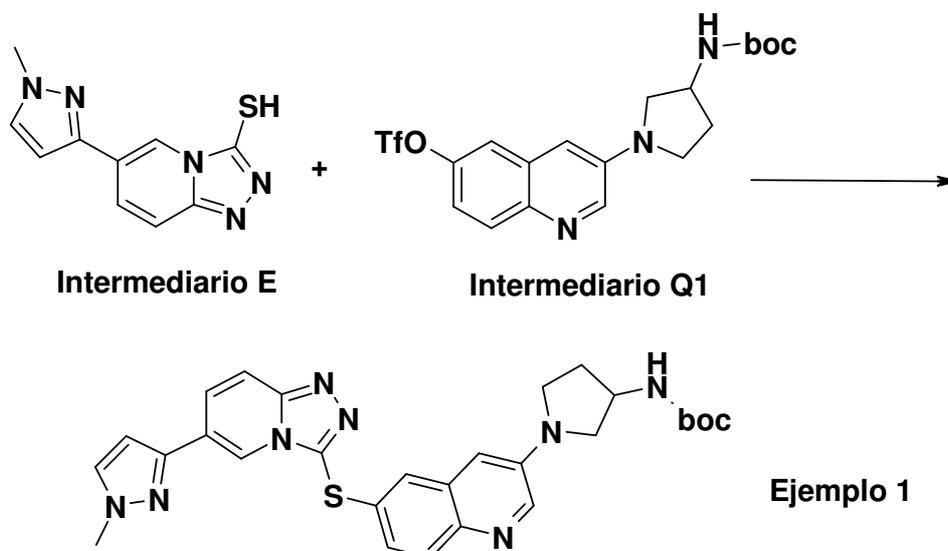
El compuesto del título se preparó a partir del intermediario B y 3-amino-oxetano empleando el mismo procedimiento como se describe para el intermediario Q30. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2.50$ minutos.

30 Síntesis de Ejemplos

La siguiente sección describe la síntesis de los Ejemplos con detalle. Los datos de caracterización para estos compuestos, así como para otros ejemplos sintetizados mediante métodos similares, se dan en la Tabla que se encuentra más adelante.

Ejemplo de referencia 1 (Método de síntesis 1A)

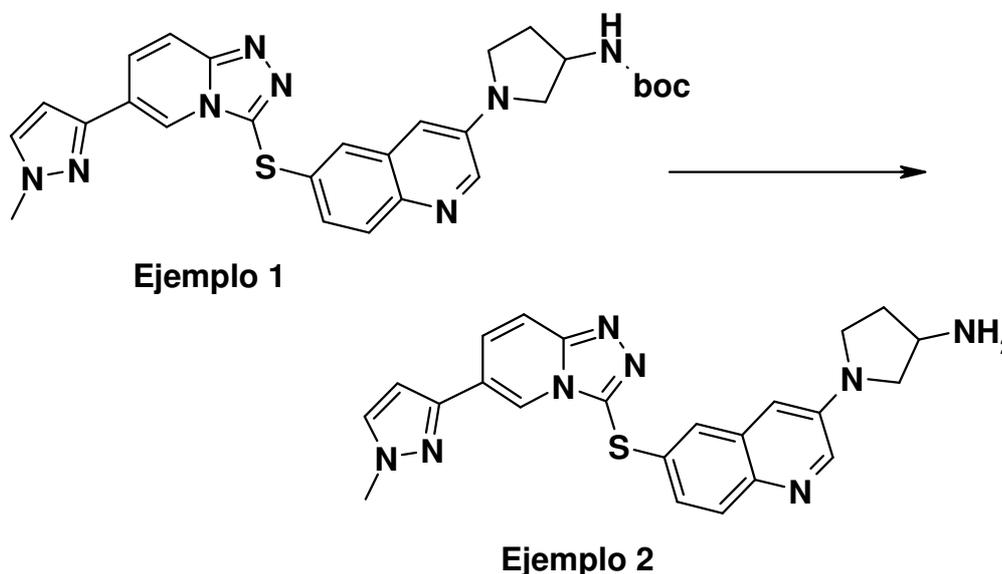
35 1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-pirrolidin-3-il-carbamato de terbutilo



Una mezcla del Intermediario E (10 miligramos, 0.043 mili-moles), el intermediario Q1 (20 miligramos, 0.043 milimoles), Pd₂(dba)₃ (1.94 miligramos, 2.17 micromoles), Xantphos (2.51 miligramos, 4.33 micromoles), y diisopropil-etil-amina (DIPEA) (0.015 mililitros, 0.087 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se burbujeó con Argón durante 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (15 miligramos, rendimiento del 57 %). [Método 1A]

Ejemplo de referencia 2 (Método de síntesis 1B)

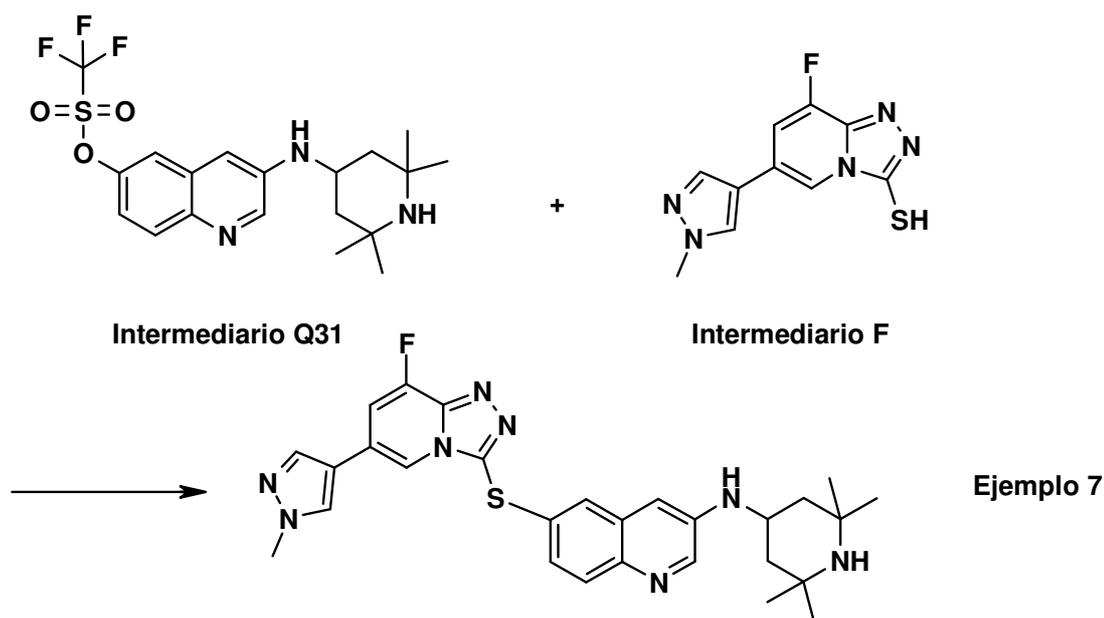
10 1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-pirrolidin-3-amina



A una solución del Ejemplo 1 (14 miligramos, 0.026 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.0 mililitros), se le agregó por goteo ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se basificó con NaHCO₃ saturado. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (9 miligramos, rendimiento del 71 %). [Método 1B]

Ejemplo de referencia 7 (Método 2)

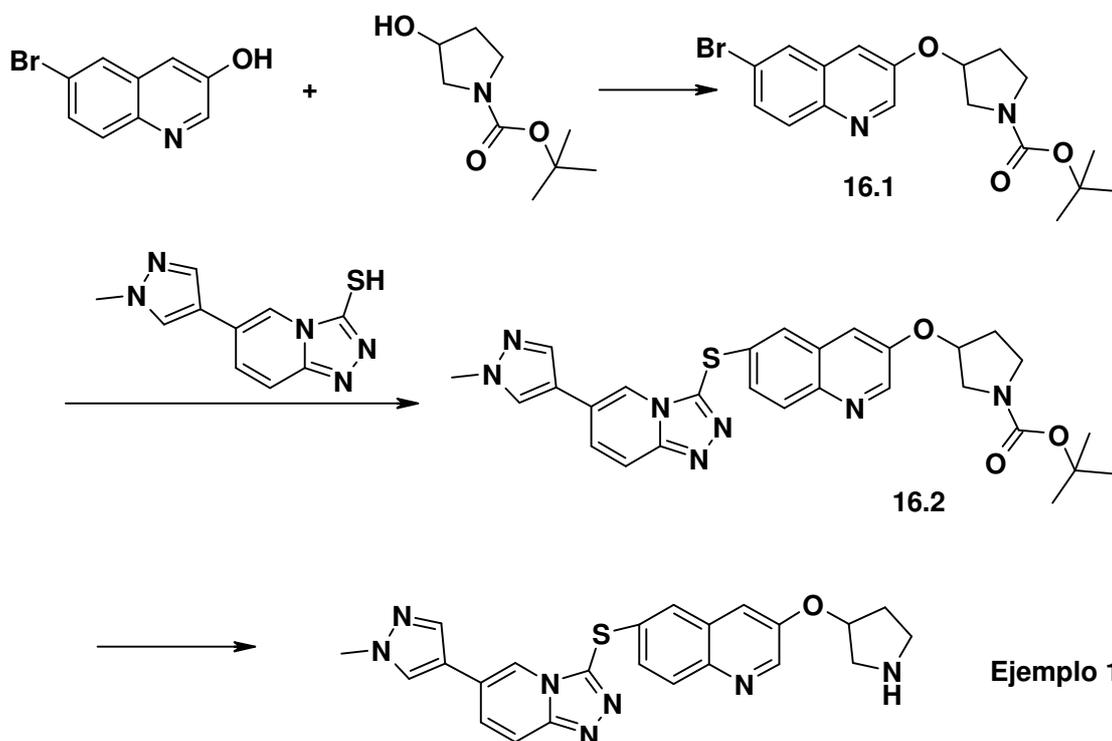
6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-N-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-quinolin-3-amina



Una mezcla del Intermediario Q31 (100 miligramos, 0.232 milimoles), el intermediario F (57.8 miligramos, 0.232 milimoles), Pd₂(dba)₃ (21.22 miligramos, 0.023 milimoles), Xantphos (26.8 miligramos, 0.046 milimoles), y diisopropil-etil-amina (DIPEA) (0.081 mililitros, 0.464 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se burbujeó con gas de argón durante 10 minutos, entonces el tubo de reacción se selló y se calentó a 100°C durante 1 hora bajo radiación de microondas (MW). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (60 miligramos, 48.8 % de rendimiento). [Método 2]

Ejemplo 16 (Compuesto de referencia)

10 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-sulfanil]-3-(pirrolidin-3-iloxi)-quinolina



3-(6-bromo-quinolin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (16.1)

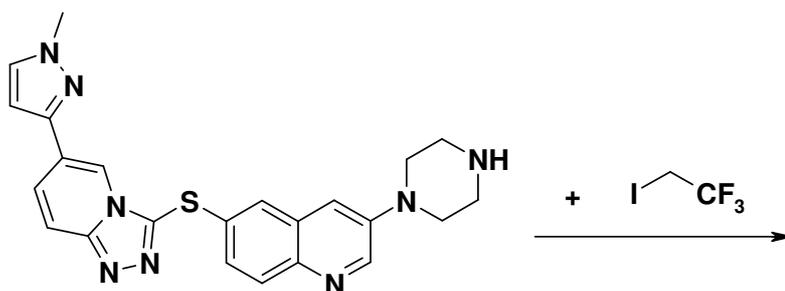
A una solución de 6-bromo-quinolin-3-ol (500 miligramos, 2.232 milimoles), 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (418 miligramos, 2.232 milimoles), y trifosfina (875 miligramos, 3.35 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó DEAD (0.424 mililitros, 2.68 milimoles) a 0°C. Entonces la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con éter y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo (EA) (desde el 100 % hasta el 95 %), para proporcionar el compuesto del título (650 miligramos, 67 % de rendimiento) como un gel color café.

El terbutil-éster del ácido 3-{6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-sulfanil]-quinolin-3-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico (16.2) se sintetizó empleando el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 (método 1A). (68 miligramos, 41 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 544, t_R = 2.20 minutos.

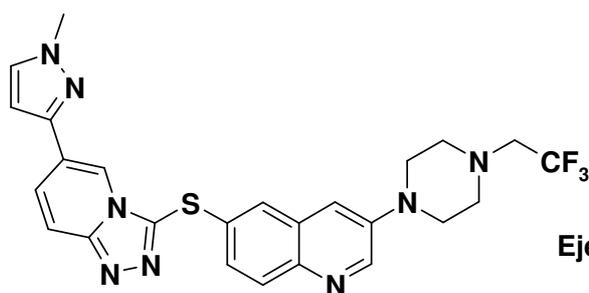
La 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-sulfanil]-3-(pirrolidin-3-iloxi)-quinolina (Ejemplo 16) se obtuvo mediante la agitación de una solución del 16.2 (40 miligramos, 0.074 milimoles) en metanol (MeOH) (contiene HCl al 10 %), a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar un sólido blanco (20 miligramos, 61 % de rendimiento) como el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 444, t_R = 1.69 minutos.

Ejemplo de referencia 28 (Método 1C)

6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il)-quinolina



Ejemplo 27

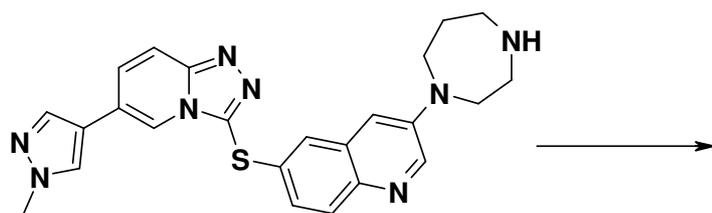


Ejemplo 28

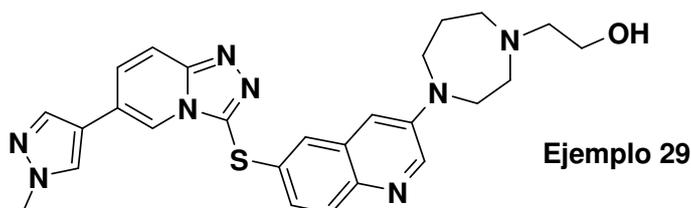
Una suspensión de la 6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-3-(piperazin-1-il)-quinolina (Ejemplo 27 – véase en la Tabla que se encuentra más adelante) (12 miligramos, 0.027 milimoles), 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (56.9 miligramos, 0.271 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (17.5 miligramos, 0.136 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se selló en un frasco para microondas, y se calentó a 120°C durante 6 horas. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (3 miligramos, rendimiento del 20 %). [Método 1C]

Ejemplo de referencia 29 (Método 1D)

2-(4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-il)-etanol



Ejemplo 19

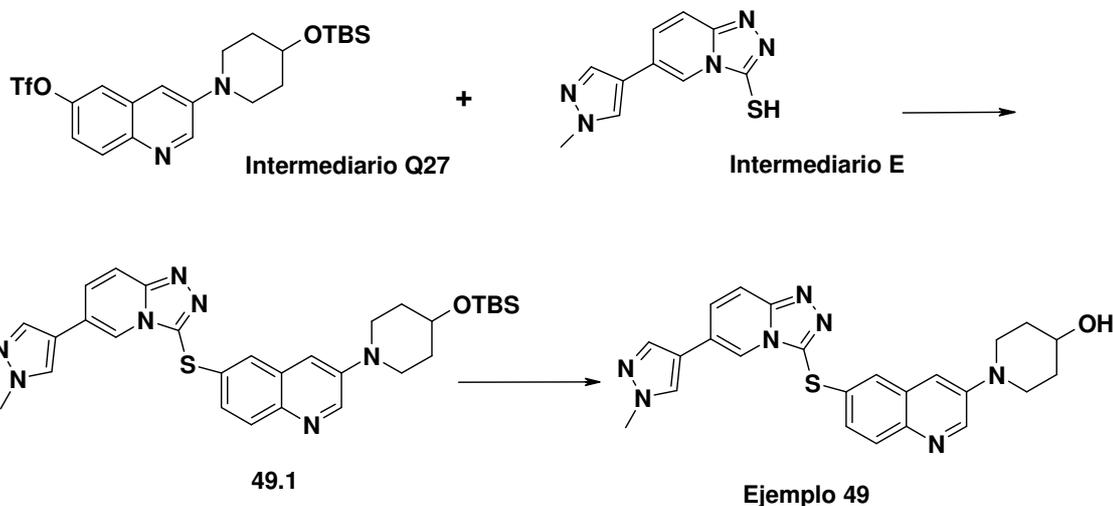


Ejemplo 29

5 Una mezcla de la 3-(1,4-diazepan-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolina (Ejemplo 19 – véase en la Tabla que se encuentra más adelante) (15 miligramos, 0.033 milimoles), 2-bromo-etanol (12.33 miligramos, 0.099 mili-moles), y K_2CO_3 (9.08 miligramos, 0.066 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el compuesto del título (6 miligramos, rendimiento del 36 %). [Método 1D]

Ejemplo 49

1-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-piperidin-4-ol



49.1

Ejemplo 49

10 3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolina (49.1)

El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del Ejemplo 1 empezando a partir del intermediario Q27 y el Intermediario E. LCMS (método B): $[M+H]^+ = 571$, $t_R = 3.20$.

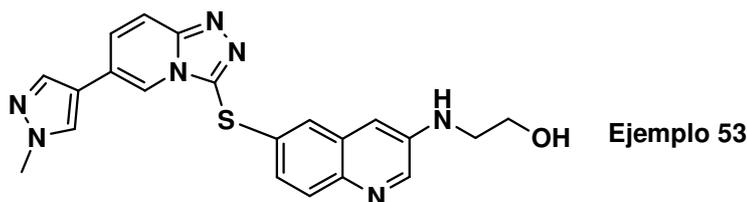
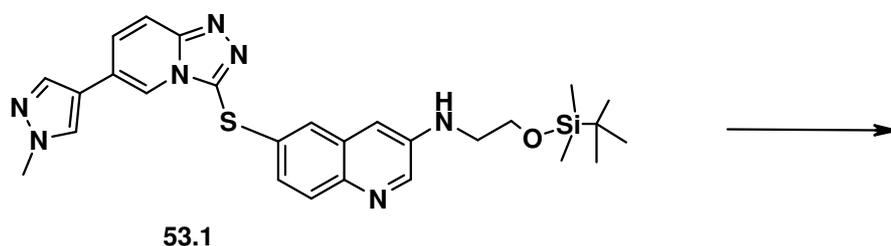
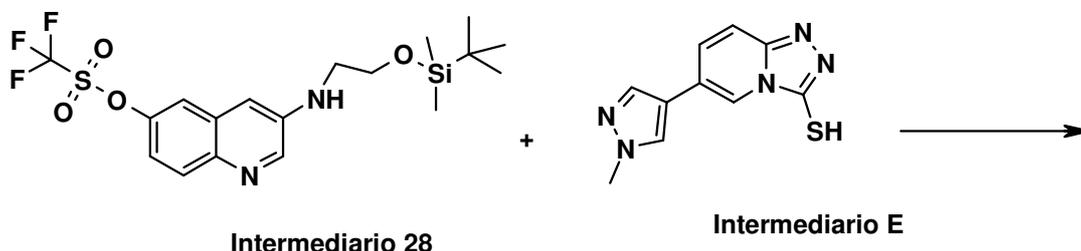
15 1-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-piperidin-4-ol (Ejemplo 49) (Método 1E)

A una solución del (49.1) (48.5 miligramos, 0.085 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros), se le agregó una solución de HCl en metanol (MeOH) (1M) (5 mililitros, 5.00 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se apagó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron, se purificaron por medio de Biotage mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 0 al 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 , para dar el compuesto del título (38 miligramos, 0.083 milimoles, 98 % de rendimiento). [Método 1E]

20

Ejemplo de referencia 53 (Método 3)

2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il-amino)-etanol



5 N-(2-(terbutil-dimetil-sililoxi)-etil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-amina (53.1)

10 Una mezcla del Intermediario Q28 (0.2 gramos, 0.444 milimoles), el intermediario E (0.103 gramos, 0.444 milimoles), Xantphos (0.051 gramos, 0.089 milimoles), Pd₂(dba)₃ (0.041 gramos, 0.044 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.155 mililitros, 0.888 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se burbujeó con gas de argón durante 10 minutos, y entonces la mezcla de reacción se agitó bajo radiación de microondas (MW) a 110°C durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (0.1 gramos, 42.4 % de rendimiento). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 532, t_R = 2.74 minutos.

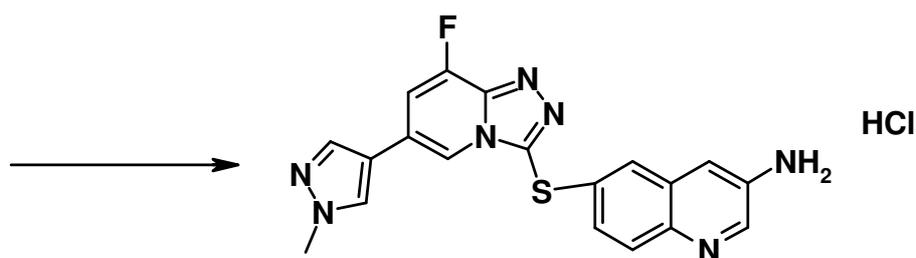
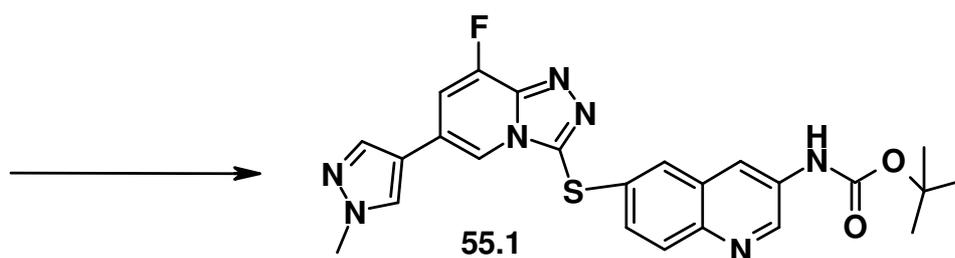
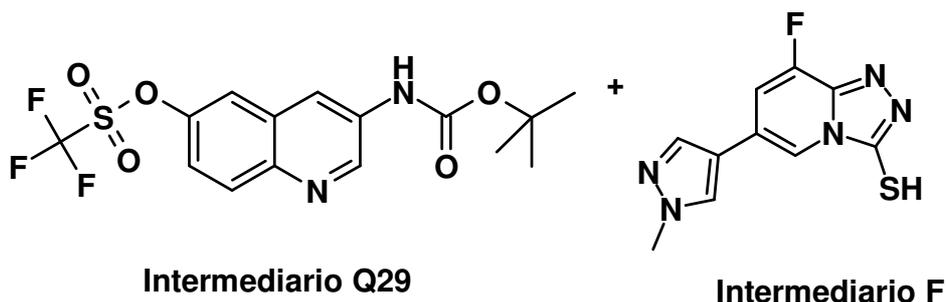
2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il-amino)-etanol (Ejemplo 53)

15 A una solución del (53.1) (100 miligramos, 0.188 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó TBAF (98 mili-gramos, 0.376 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió entonces bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 30 mililitros de dicloro-metano (DCM), se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces) y salmuera (10 mililitros) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, entonces se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (22 miligramos, 28 % de rendimiento). [Método 3]

20

Ejemplo de referencia 55 (Método 4)

Clorhidrato de 6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-amina



Ejemplo 55

6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio) quinolin-3-il-carbamato de terbutilo (55.1)

Una mezcla del Intermediario Q29 (0.2 gramos, 0.510 mili-moles), el intermediario F (0.127 gramos, 0.510 milimoles), Pd₂(dba)₃ (0.047 gramos, 0.051 milimoles), Xantphos (0.059 gramos, 0.102 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.178 mililitros, 1.019 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se burbujeó con gas de argón durante 10 minutos, y el tubo de reacción se selló y se calentó a 110°C durante 1 hora bajo radiación de microondas (MW). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1), para proporcionar el producto del título como un aceite color café (0.12 gramos, 47.9 % de rendimiento). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 492, t_R = 2.52 minutos.

10 Clorhidrato de 6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-amina (Ejemplo 55)

El (55.1) (0.12 gramos, 0.244 milimoles) se disolvió en una solución de HCl (4 M en MeOH, 20 mililitros, 0.08 moles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (60 miligramos, 62.8 % de rendimiento). [Método 4].

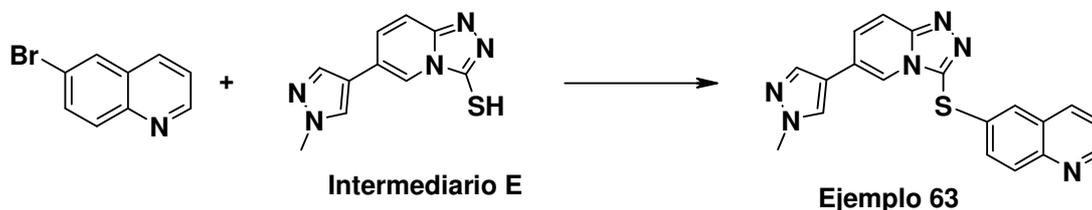
Ejemplo 57 (Método 5)

4-(6-(8-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-morfolina

preparación, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 miligramos, 32.9 % de rendimiento). [Método 6]

Ejemplo 63 (Ejemplo de referencia)

6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolina

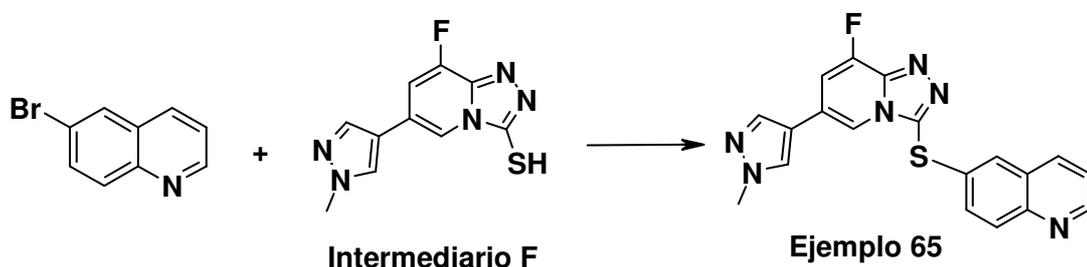


5

Una mezcla de 6-bromo-quinolina (72.0 miligramos, 0.346 milimoles), el intermediario E (80 miligramos, 0.346 milimoles), Pd₂(dba)₃ (31.7 miligramos, 0.035 milimoles), Xantphos (40.0 miligramos, 0.069 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.242 mililitros, 1.384 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 15 minutos. La reacción se agitó a 100°C durante 2 horas bajo radiación de microondas (MW). La mezcla se concentró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con dicloro-metano (DCM)/ MeOH (desde el 100 % hasta el 90 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (63 miligramos, 45.7 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 359, t_R = 2.0 minutos.

15 Ejemplo 65 (Ejemplo de referencia)

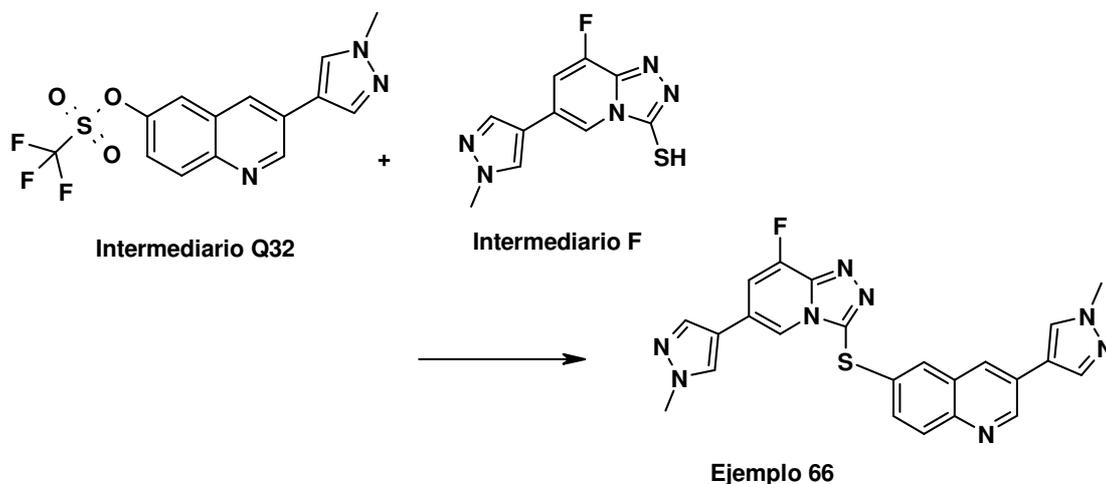
6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolina



Una mezcla del Intermediario F (40 miligramos, 0.160 mili-moles), 6-bromo-quinolina (33.4 miligramos, 0.160 milimoles), Xantphos (18.57 miligramos, 0.032 milimoles), Pd₂(dba)₃ (14.69 miligramos, 0.016 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.111 mililitros, 0.642 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 15 minutos, y entonces se calentó a 120°C durante 5 horas bajo radiación de microondas (MW). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con dicloro-metano (DCM)/MeOH (desde el 100 % hasta el 90 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café (20 miligramos, 29.8 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 377, t_R = 1.95 minutos.

25 Ejemplo 66 (Ejemplo de referencia)

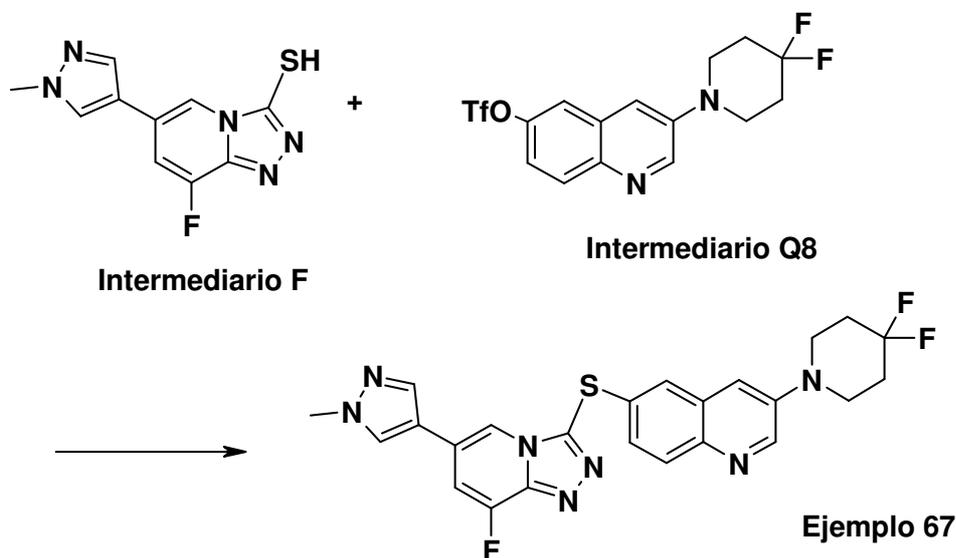
6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolina



Una mezcla del Intermediario F (30 miligramos, 0.120 mili-moles), el intermediario Q32 (43.0 miligramos, 0.120 milimoles), Pd₂(dba)₃ (11.01 miligramos, 0.012 milimoles), Xantphos (13.93 miligramos, 0.024 milimoles), y diisopropil-etil-amina (DIPEA) (0.084 mililitros, 0.481 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 105°C durante 5 horas bajo radiación de microondas (MW). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con dicloro-metano (DCM)/MeOH (desde el 100 % hasta el 90 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 miligramos, 32.8 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.03 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 457, t_R = 2.10 minutos.

Ejemplo de referencia 67 (Método 8)

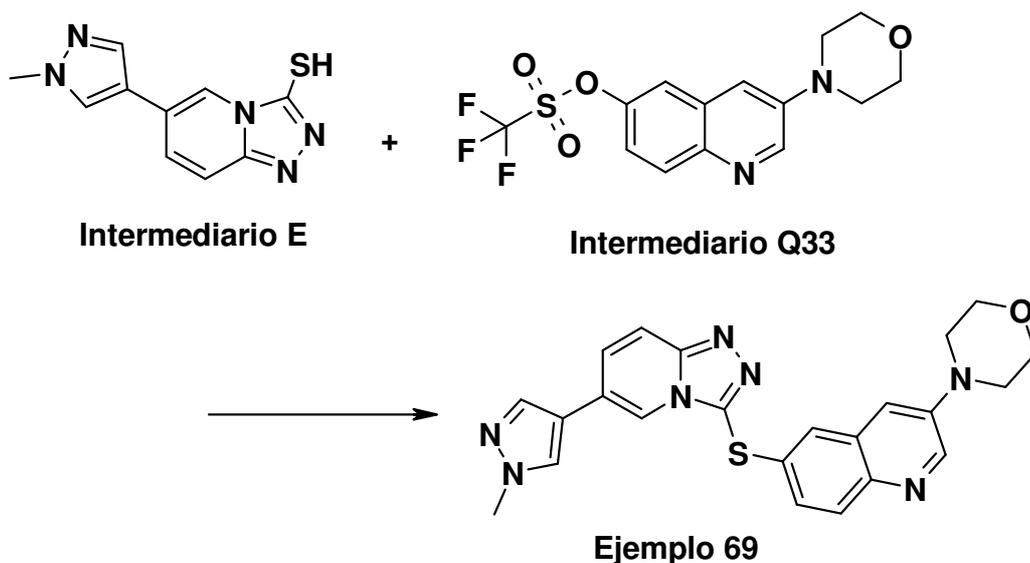
3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-6-[8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-sulfanil]-quinolina



Una mezcla del Intermediario F (62.9 miligramos, 0.252 mili-moles), el intermediario Q8 (100 miligramos, 0.252 milimoles), Pd₂(dba)₃ (23.10 miligramos, 0.025 milimoles), Xantphos (29.2 miligramos, 0.050 milimoles), y diisopropil-etil-amina (DIPEA) (0.132 mililitros, 0.757 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), se burbujeó con argón durante 10 minutos. Entonces la mezcla se calentó a 100°C bajo radiación de microondas durante 45 minutos. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar un sólido blanco (35 miligramos, 28 % de rendimiento). [Método 8].

Ejemplo 69 (Método 9)

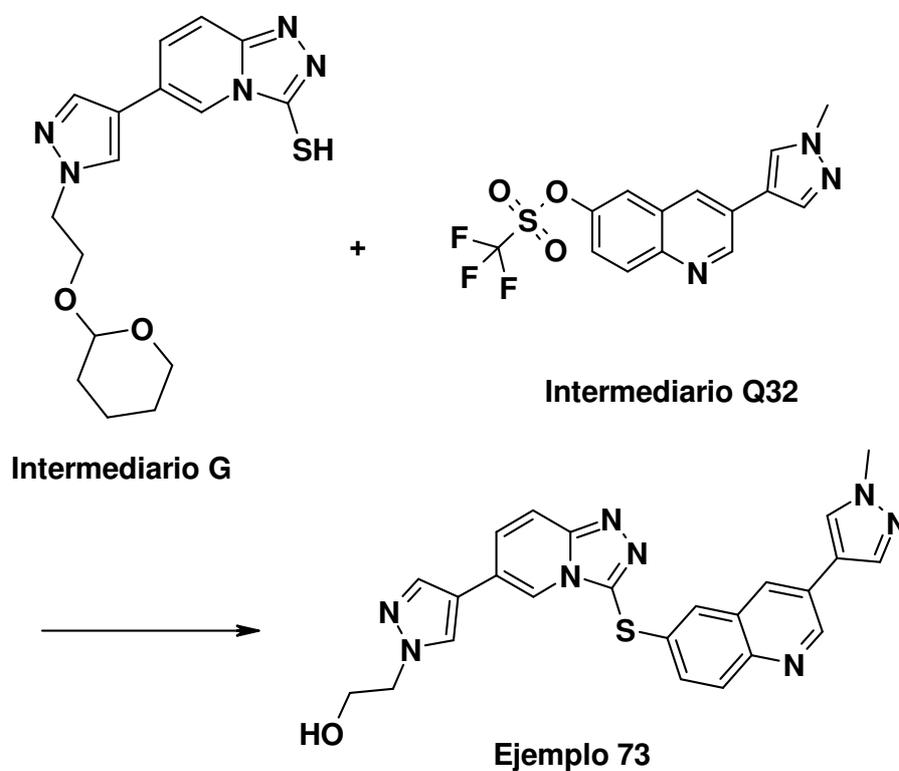
4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-morfolina



5 Una mezcla del Intermediario E (1.27 gramos, 5.52 milimoles), el intermediario Q33 (2 gramos, 5.52 milimoles), Pd₂(dba)₃ (505 miligramos, 0.55 milimoles), Xantphos (639 miligramos, 1.10 mili-moles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (2.41 mililitros, 13.8 mili-moles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 15 minutos, y entonces se calentó a 100°C durante 8 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con metanol (MeOH) en dicloro-metano (DCM) (desde el 0 hasta el 10 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.35 gramos, 55 % de rendimiento). [Método 9].

Ejemplo 73 (Compuesto de referencia)

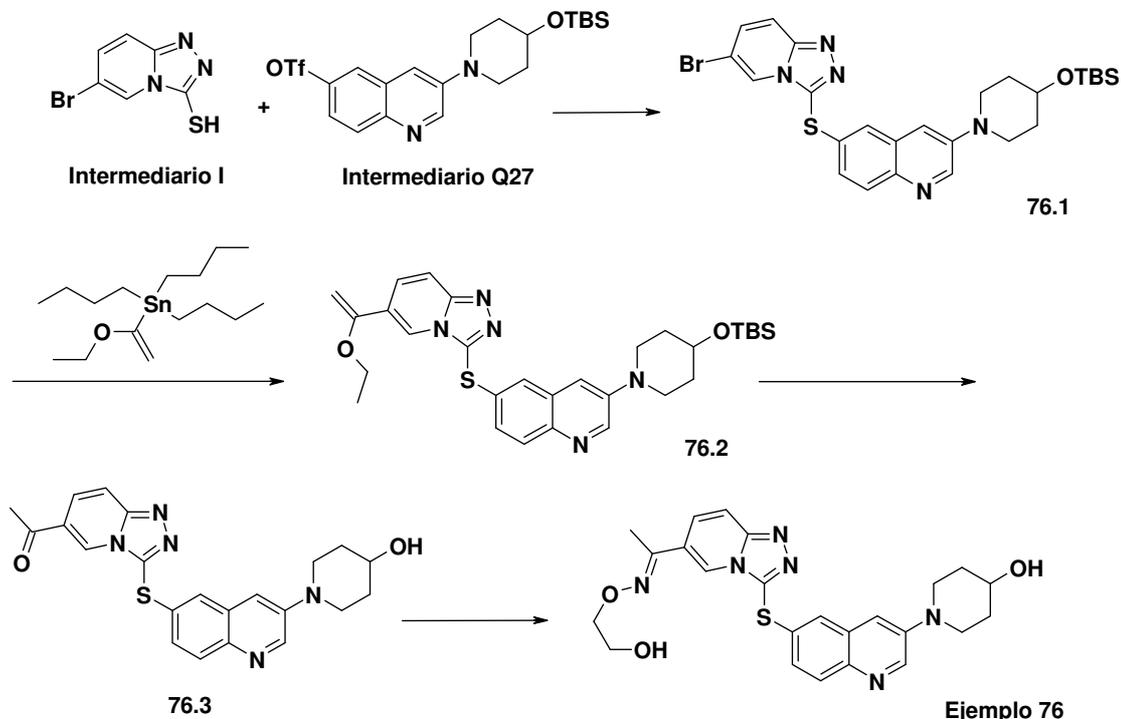
10 2-(4-(3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-etanol



El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del Ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.50 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (m, 3H), 8.12 (m, 5H), 4.34 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.94 (t, 2H). LCMS (método B): [M+H]⁺ = 469, t_R = 2.0 minutos.

Ejemplo de referencia 76 (Método 10 de acuerdo con el esquema 2)

1-(3-((3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima



6-((6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi) piperidin-1-ilo) quinolina (76.1)

- 5 A una solución del Intermediario I (500 miligramos, 2.173 milimoles), y el Intermediario Q27 (1066 miligramos, 2.173 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), se le agregaron Xantphos (251 miligramos, 0.435 milimoles), Pd₂(dba)₃ (199 miligramos, 0.217 milimoles), y DIEA (1.139 mililitros, 6.52 milimoles), y el tubo se burbujeó con gas de argón durante varios minutos, y el tubo se selló y se calentó a 100°C durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía por evaporación instantánea y se eluyó con dicloro-metano (DCM)/MeOH (de aproximadamente 40:1 a 20:1), para dar el producto deseado (76.1), como un polvo amarillo (438 miligramos, rendimiento del 33.6 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

- 15 3-(4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-piperidin-1-il)-6-((6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolina (76.2)

- La solución del (76.1) (100 miligramos, 0.175 milimoles), y PdCl₂(PPh₃)₂ (12.30 miligramos, 0.018 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros), se burbujeó con Argón durante 5 minutos, se agregó reactivo de estaño (95 miligramos, 0.263 milimoles) mediante inyección, y la mezcla se burbujeó con Argón durante otros 5 minutos, y el tubo se selló y se calentó a 120°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea y se eluyó con dicloro-metano (DCM)/MeOH (de aproximadamente 40:1 a 20:1), para dar el producto puro deseado (76.2) como un aceite color naranja (90 miligramos, rendimiento del 90 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

- 25 1-(3-((3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (76.3)

- A la solución del (76.2) (90 miligramos, 0.160 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó HCl aproximadamente 2 N (1 mililitro), a temperatura ambiente, y la mezcla se continuó agitando durante 30 minutos. La reacción se verificó mediante LCMS y TLC. La solución de la reacción se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado hasta un pH de 8 a aproximadamente 9, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) por tres veces, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, y se eluyó con dicloro-metano (DCM)/MeOH (de aproximadamente 40:1 a 20:1) para obtener el producto puro deseado (76.3), como un sólido amarillo (42
- 30

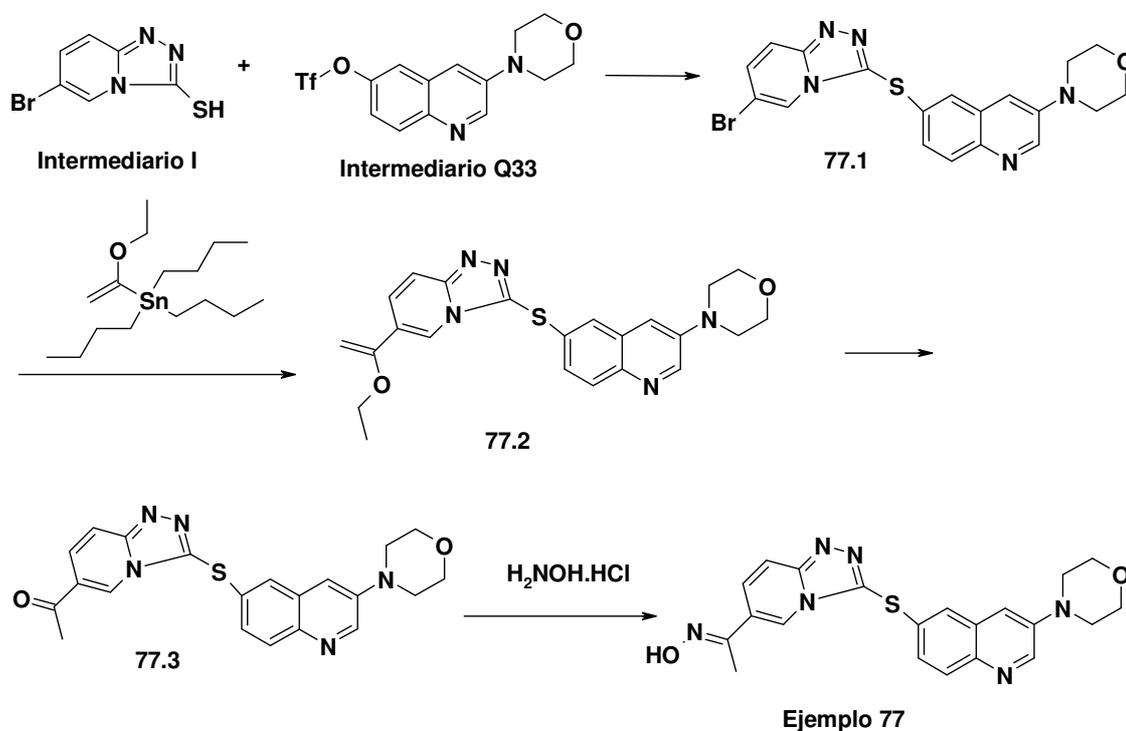
miligramos, rendimiento del 62.5 %). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.98-2.01(m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 420.1, t_R = 2.013 minutos.

5 (E)-1-(3-((3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima (Ejemplo 76)

A la solución del (76.3) (30 miligramos, 0.072 milimoles), y 2-(amino-oxi)-etanol (6.06 miligramos, 0.079 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros), se le agregó una gota de HCl 2 N, el tubo de selló y se agitó a 50°C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo deseado como un aceite color naranja, el cual se purificó mediante cromatografía y se eluyó con dicloro-metano (DCM)/MeOH (de aproximadamente 30:1 a 20:1) para obtener el producto puro deseado como un sólido amarillo (25 miligramos, 69.4 %).

Ejemplo de referencia 77 (Método 11 de acuerdo con el esquema 2)

(E)-1-(3-((3-morfolino-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-oxima



15 4-(6-((6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-morfolina (77.1)

Un tubo de microondas se cargó con el Intermediario I (127 miligramos, 0.552 milimoles), el intermediario Q33 (200 miligramos, 0.552 milimoles), Pd₂(dba)₃ (50.5 miligramos, 0.055 milimoles), Xantphos (35.1 miligramos, 0.061 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (143 miligramos, 1.104 milimoles), seguida por la adición de N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), después de lo cual, la reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, se selló y se irradió mediante microondas a 110°C durante 45 minutos. La reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 15 %), para proporcionar el compuesto del título (110 miligramos, rendimiento del 45.1 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 441.5, t_R = 2.34 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.29 (br. s., 4H) 3.92 (br. s., 4H) 7.24 (br. s., 1H) 7.43 (t, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.77 (br. s., 1H)

4-(6-((6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-morfolina (77.2)

La solución del (77.1) (110 miligramos, 0.249 milimoles), y PdCl₂(PPh₃)₂ (17.45 miligramos, 0.025 milimoles) en 1,4-dioxano (4 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 5 minutos. Se agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (135 miligramos, 0.373 milimoles). El tubo de reacción se inundó con N₂ durante 5 minutos nuevamente, y se selló. El tubo sellado se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (método A): [M+H]⁺ = 433.6, t_R = 2.54 minutos.

30

1-(3-((3-morfolino-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (77.3)

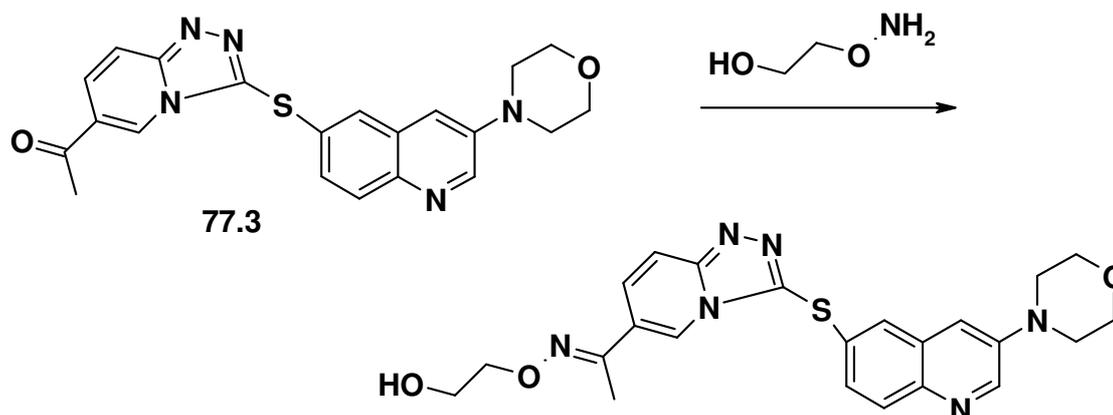
El producto crudo (77.2) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y se agregó 1 mililitro de HCl (2N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CombiFlash-ISCO, eluyente de DCM/MeOH, de 20/1 a 8/1, durante 40 minutos en gradiente), para proporcionar el compuesto del título (40 miligramos, rendimiento del 39.8 % en 2 pasos). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 405.6, t_R = 2.08 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57 (s., 3H) 3.17 - 3.34 (t, 4H) 3.82 - 4.00 (t, 4H) 7.15 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.88 (s, 2H) 7.93 (d, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.78 (s, 1H)

(E)-1-(3-((3-morfolino-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-oxima (Ejemplo 77)

A una solución del (77.3) (10 miligramos, 0.025 milimoles), y clorhidrato de hidroxilamina (6.86 miligramos, 0.099 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se le agregaron 0.01 mililitros de HCl (2 N), y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, y se disolvió en H₂O nuevamente, el cual se neutralizó inmediatamente con NaHCO₃ hasta que el pH alcanzó aproximadamente 9. El precipitado resultante se filtró rápidamente. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH (10/1), y se lavó nuevamente con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó, para dar el compuesto del título (6.8 miligramos, rendimiento del 60.1 %).

Ejemplo de referencia 78 (Método 12)

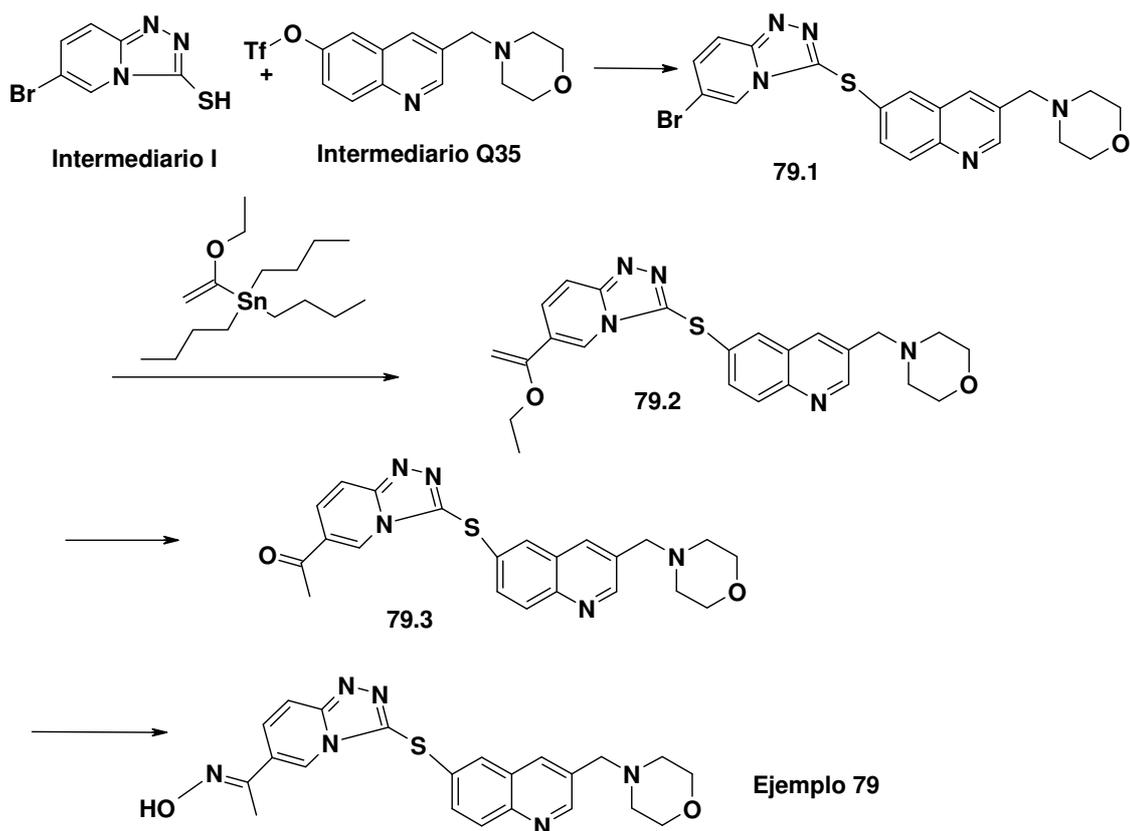
(E)-1-(3-((3-morfolino-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima

**Ejemplo 78**

A una solución de la 1-(3-((3-morfolino-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (77.3) (15 miligramos, 0.037 milimoles), y 2-(amino-oxi)-etanol (5.7 miligramos, 0.074 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2 N), y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se trituró en H₂O. El precipitado resultante se filtró rápidamente y se secó, para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl (11.1 miligramos, rendimiento del 55.8 %).

Ejemplo de referencia 79 (Método 13 de acuerdo con el esquema 2)

(E)-1-(3-(3-(morfolino-metil)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-oxima



4-((6-((6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-metil)-morfolina (79.1) (Método 13A)

Un tubo de microondas se cargó con el Intermediario I (200 miligramos, 0.869 milimoles), el intermediario Q35 (327 miligramos, 0.869 milimoles), Pd₂(dba)₃ (80 miligramos, 0.087 milimoles), Xantphos (55.3 miligramos, 0.096 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (225 miligramos, 1.738 milimoles), seguida por la adición de N,N-dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros), después de lo cual, la reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, se selló y se agitó a 80°C durante 2 horas. La reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/ dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 15 %), para proporcionar el compuesto del título (167 miligramos, rendimiento del 42.1 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 458.1, t_R = 1.59 minutos.

4-((6-((1-etoxi-vinil)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-metil)-morfolina (79.2) (Método 13B)

La solución del (79.1) (140 miligramos, 0.307 milimoles), y PdCl₂(PPh₃)₂ (32.3 miligramos, 0.046 milimoles) en 1,4-dioxano (6 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 5 minutos. Se agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (222 miligramos, 0.614 milimoles). El tubo de reacción se inundó (no se burbujeó) con N₂ durante 5 minutos nuevamente, y se selló. El tubo sellado se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 15 %), para proporcionar el compuesto del título (62.8 miligramos, rendimiento del 45.7 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 448.1, t_R = 3.09 minutos.

Clorhidrato de 1-(3-((3-(morfolino-metil)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (79.3) (Método 13C)

El (79.2) (62.8 miligramos, 0.140 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y se agregaron 0.5 mililitros de HCl (2N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Apareció un precipitado. Se agregaron 5 mililitros de metanol (MeOH), y la solución llegó a quedar limpia. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente, y parece que se formó un producto secundario de dimetil-cetal al 20 %. La mezcla se evaporó a sequedad, la cual se utilizó en el siguiente paso directamente. LCMS (método A): [M+H]⁺ = 420.0, t_R = 2.12 minutos.

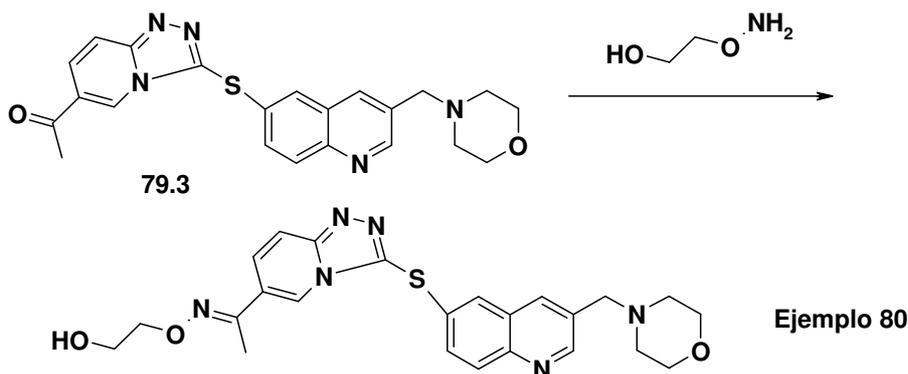
(E)-1-(3-(3-(morfolino-metil)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-oxima (Ejemplo 79) (Método 13D)

A una solución del (79.3) (23 miligramos, 0.047 milimoles), y clorhidrato de hidroxilamina (6.49 miligramos, 0.093 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2 N) mediante una jeringa de 1 mililitro para

alcanzar un pH de aproximadamente 5, y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, y se disolvió en H₂O nuevamente, la cual se neutralizó inmediatamente mediante NaHCO₃ hasta que el pH alcanzó aproximadamente 9. El precipitado resultante se filtró rápidamente. El filtrado se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua nuevamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título objetivo (16.24 miligramos, rendimiento del 80 %).

Ejemplo de referencia 80 (método 14)

(E)-1-(3-((3-(morfolino-metil)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima (Ejemplo 80)



10

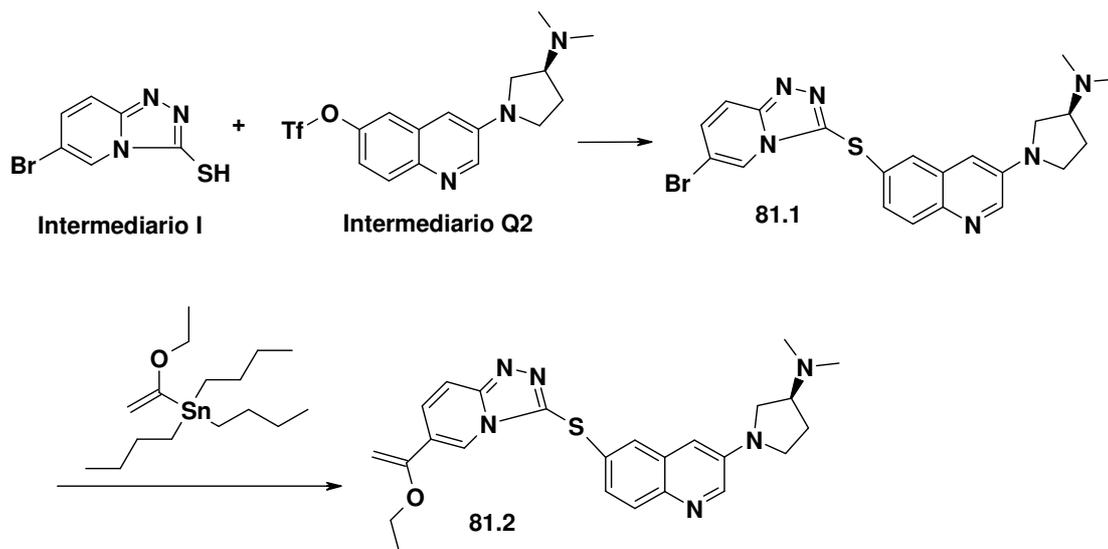
15

20

A una solución del clorhidrato de 1-(3-(3-(morfolino-metil)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (79.3) (23 miligramos, 0.047 milimoles), y 2-(amino-oxi)-etanol (10.80 miligramos, 0.140 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2 N) mediante una jeringa de 1 mililitro para alcanzar un pH de aproximadamente 3, y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 85°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se disolvió en agua. La solución se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido, hasta que el pH alcanzó 9, entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua nuevamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC básica de preparación (gradiente de eluyente A/B desde 20/80 hasta 95/5. Fase móvil A: NH₄OH/CH₃CN, 0.04 %; fase móvil B: NH₄OH/H₂O, 0.04 %). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron mediante BUCHI bajo 30 mbar a 35°C para remover el CH₃CN. La solución restante se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (12.2 miligramos, rendimiento del 54.2 %).

Ejemplo de referencia 81 (Método 15 de acuerdo con el esquema 2)

Clorhidrato de (S,E)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima



25

(S)-1-(6-((6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-quinolin-3-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (81.1)

El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe para el 79.1 (método 13A). LCMS (método A): $[M+H]^+$ = 469.0, t_R = 1.64 minutos.

(S)-1-(6-(6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (81.2)

5 La solución del (81.1) (256.5 miligramos, 0.546 milimoles), y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (38.4 miligramos, 0.055 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se burbujeó con N_2 durante 5 minutos. Se agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (296 miligramos, 0.820 milimoles). El tubo de reacción se inundó con N_2 durante 5 minutos nuevamente y se selló. El tubo sellado se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-

10 metano (DCM), desde el 0 hasta el 10 %), para proporcionar el compuesto del título (35 miligramos, rendimiento del 13.91 %). LCMS (método A): $[M+H]^+$ = 461.2, t_R = 1.96 minutos.

Clorhidrato de (S)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (81.3)

15 El (81.2) (35 miligramos, 0.076 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y se agregaron 0.1 mililitros de HCl (2N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, la cual se utilizó en el siguiente paso directamente. LCMS (método A): $[M+H]^+$ = 433.2, t_R = 1.51 minutos.

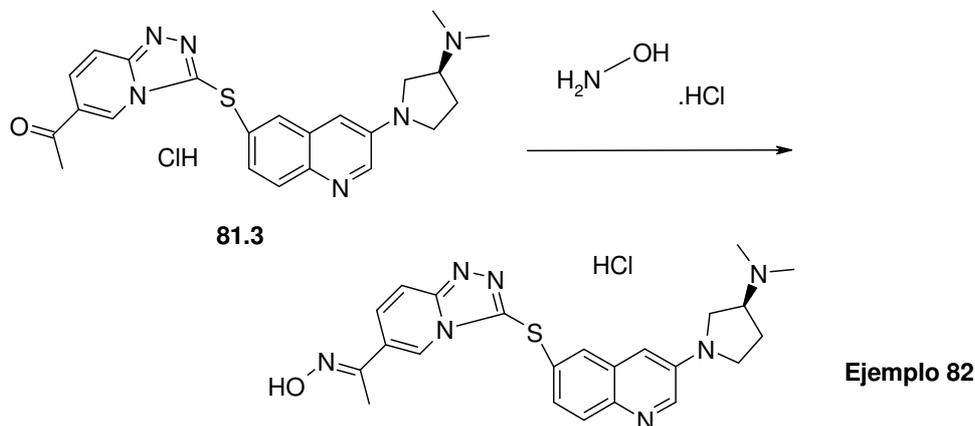
Clorhidrato de (S,E)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima (Ejemplo 81)

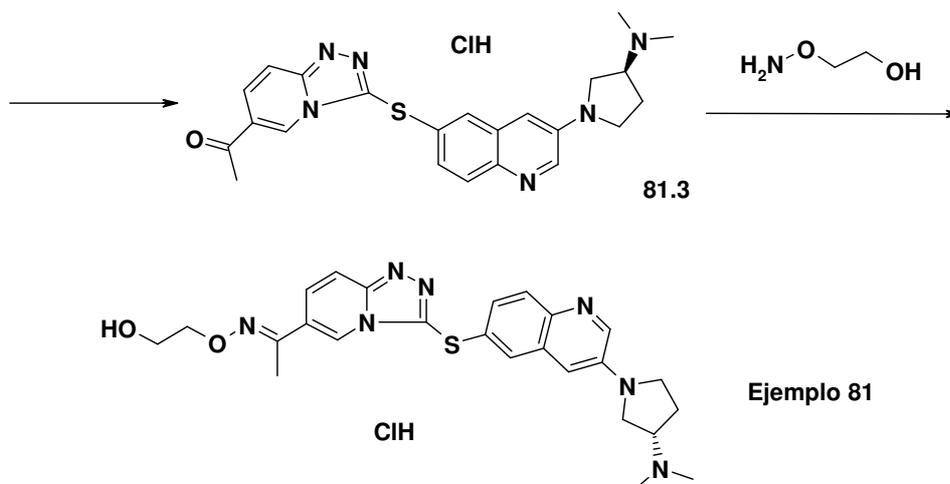
20 A una solución del (81.3) (12 miligramos, 0.026 milimoles), y 2-(amino-oxi)-etanol (9.86 miligramos, 0.128 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2 N) mediante una jeringa de 1 mililitro, para alcanzar un pH de aproximadamente 3, y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 85°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC ácida de preparación (gradiente de eluyente A/B, de 20/80 a 95/5. Fase móvil A: ácido trifluoro-acético (TFA)/ CH_3CN al 0.05 %; fase móvil B: ácido trifluoro-acético (TFA)/ H_2O al 0.05 %). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron mediante BUCHI bajo 30 mbar a 35°C para remover el CH_3CN . La solución restante se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (11.5

25 miligramos, rendimiento del 85 %).

Ejemplo de referencia 82 (Método 16)

Clorhidrato de (S,E)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-oxima

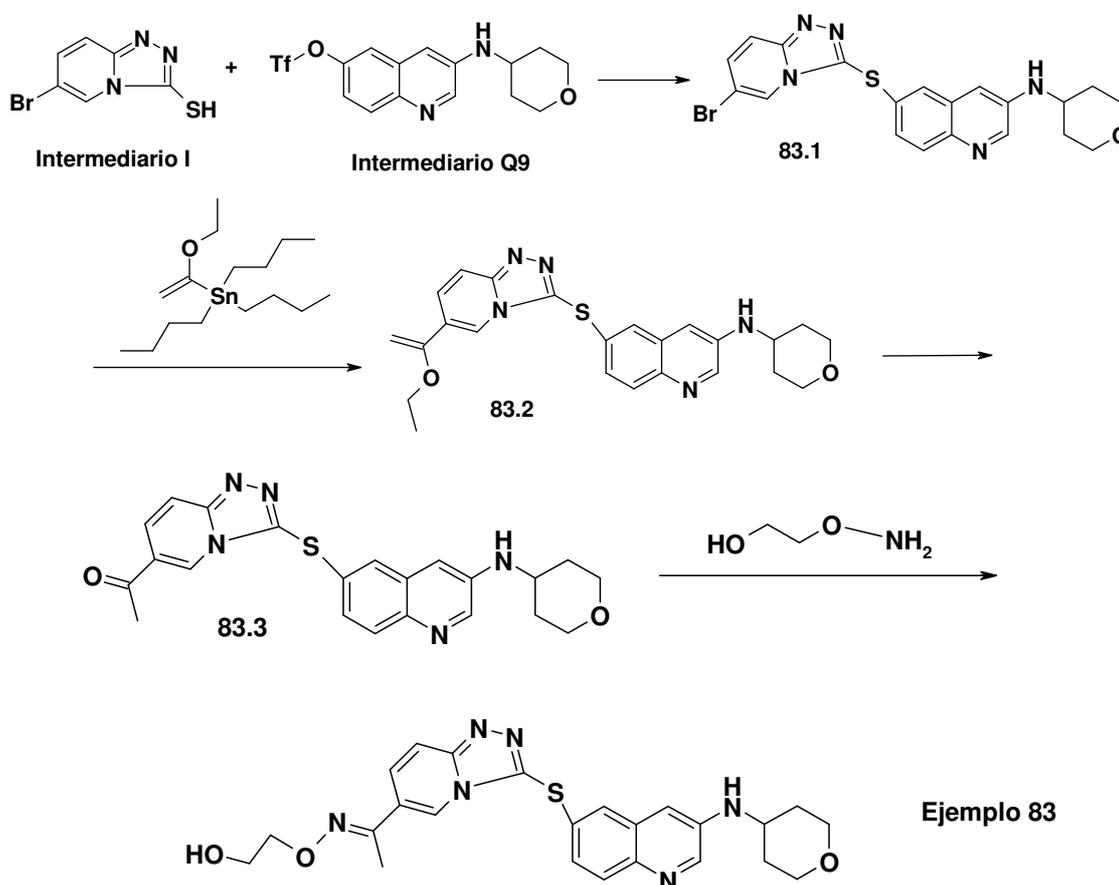




A una solución del (81.3) (12 miligramos, 0.026 milimoles), y clorhidrato de hidroxilamina (7.11 miligramos, 0.102 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2N) mediante una jeringa de 1 mililitro para alcanzar un pH de aproximadamente 3, y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 85°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC ácida de preparación (gradiente de eluyente A/B, de 20/80 a 95/5. Fase móvil A: ácido trifluoro-acético (TFA)/CH₃CN 0.05 %; fase móvil B: ácido trifluoro-acético (TFA)/H₂O al 0.05 %). Las fracciones deseadas se recolectaron, y se evaporaron mediante BUCHI bajo 30 mbar a 40°C para remover CH₃CN. La solución restante se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (8.1 miligramos, rendimiento de 65.4 %).

10 **Ejemplo de referencia 83 (Método 17 de acuerdo con el esquema 2)**

Clorhidrato de (E)-1-(3-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il-amino)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima



6-(6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-quinolin-3-amina (83.1)

5 Un tubo de microondas se cargó con el Intermediario I (200 miligramos, 0.869 milimoles), el intermediario Q9 (327 miligramos, 0.869 milimoles), Pd₂(dba)₃ (80 miligramos, 0.087 milimoles), Xantphos (55.3 miligramos, 0.096 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (225 miligramos, 1.738 milimoles), seguida por la adición de N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), después de lo cual, la reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, se selló y se agitó a 80°C durante 16 horas. La reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 15 %), para proporcionar el compuesto del título (150 miligramos, rendimiento del 37.8 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 456.0, t_R = 2.33 minutos.

10 7-((6-(1-etoxi-vinil)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il)-tio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-quinolin-3-amina (83.2)

El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del 79.2 (método 13B). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 448.2, t_R = 2.55 minutos.

Clorhidrato de 1-(3-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il-amino)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (83.3)

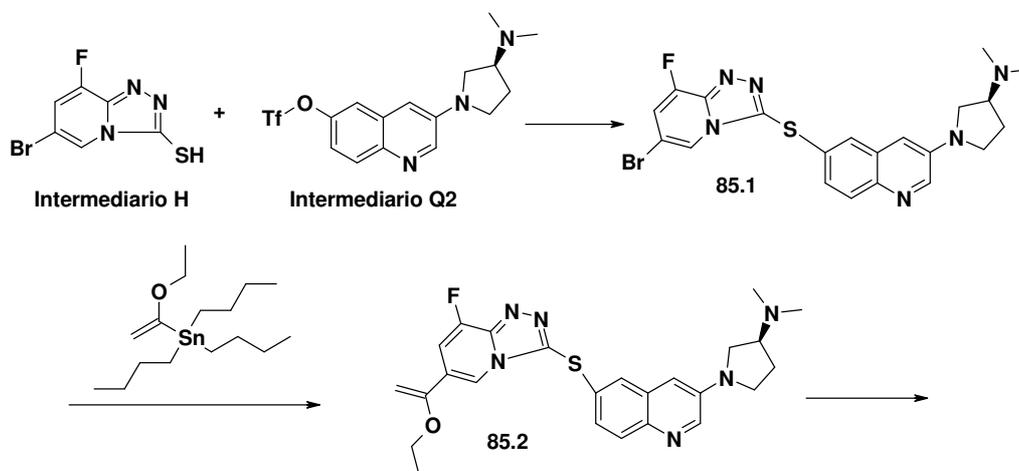
15 El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del 81.3 (método 15C). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 420.1, t_R = 2.10 minutos.

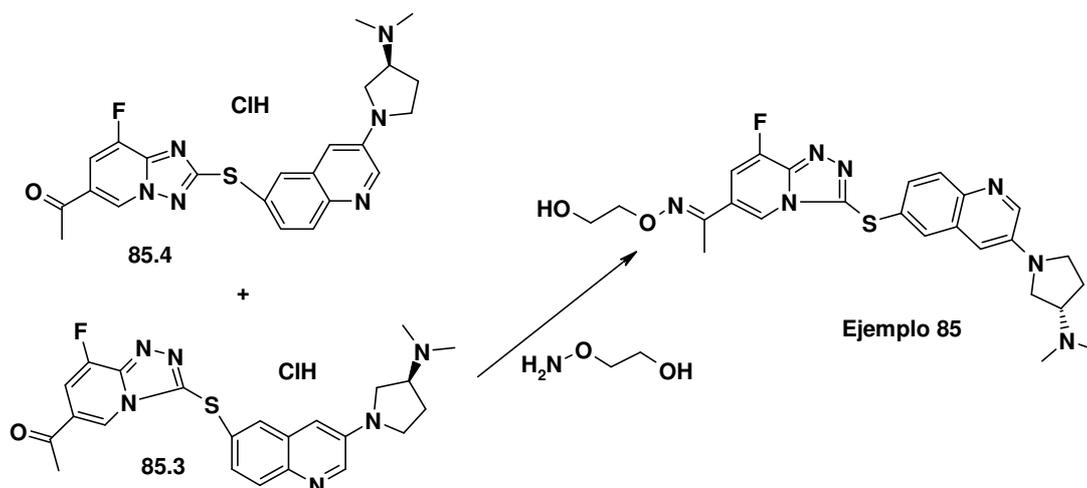
Clorhidrato de (E)-1-(3-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il-amino)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima (Ejemplo 83)

20 El compuesto del título se preparó empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del Ejemplo 81 (método 15D).

Ejemplo de referencia 85 (Método 18 de acuerdo con el esquema 2)

Clorhidrato de (S,E)-1-{3-[3-(3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio]-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima





(S)-1-(6-(6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (85.1)

Un tubo de microondas se cargó con el Intermediario H (600 miligramos, 2.419 milimoles), el intermediario Q2 (314 miligramos, 0.806 milimoles), Pd₂(dba)₃ (148 miligramos, 0.161 milimoles), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (103 miligramos, 0.177 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (417 miligramos, 3.23 milimoles), seguida por la adición de N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), después de lo cual, la reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, se selló y se irradió mediante microondas a 100°C durante 40 minutos. Entonces se agregaron otros 0.2 equivalentes de Pd₂(dba)₃ y otros 0.22 equivalentes de Xantphos. La mezcla se irradió mediante microondas a 100°C durante otros 40 minutos, y entonces se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 10 %), para proporcionar el compuesto del título (185 miligramos, 66.4 % puro, rendimiento del 31.3 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 486.8, t_R = 2.30 minutos.

(S)-1-(6-(6-(1-etoxi-vinil)-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-3-il-tio)-quinolin-3-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (85.2)

La solución del (85.1) (175 miligramos, 0.359 milimoles), y PdCl₂(PPh₃)₂ (37.8 miligramos, 0.054 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se burbujeó con N₂ durante 5 minutos. Se agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (195 miligramos, 0.539 milimoles). El tubo de reacción se inundó con N₂ durante 5 minutos nuevamente y se selló. El tubo sellado se agitó a 90°C durante 2 horas. Entonces la reacción se continuó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CombiFlash, ISCO, eluyente de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), desde el 0 hasta el 10 %), para proporcionar el producto objetivo (40 miligramos, 30 % puro, rendimiento del 6.98 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 479.1, t_R = 1.92 minutos.

Clorhidrato de (S)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-etanona (85.3), y (S)-1-(2-((3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-etanona (85.4)

A una solución del (85.2) (40 miligramos, 0.025 milimoles, 30 % puro) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregaron 2 gotas de HCl (2 N), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación (gradiente de eluyente: A/B de 20/80 a 95/5, A = CH₃CN con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %, B = H₂O con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %), para proporcionar los compuestos del título como la sal de HCl.

Clorhidrato de (S)-1-(3-(3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-etanona (85.3, 4 miligramos, rendimiento del 32.8 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 451.1, t_R = 1.46 minutos. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 2.32 -2.46 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 2.67 (m, 1H) 2.97 (s, 6H) 3.49 - 3.63 (m, 1H) 3.67 - 3.84 (m, 2H) 3.90 - 4.02 (m, 1H) 4.09 - 4.27 (m, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.72 - 7.83 (m, 2H) 7.87 - 7.97 (m, 2H) 8.61 (s, 1H) 8.89 (s, 1H).

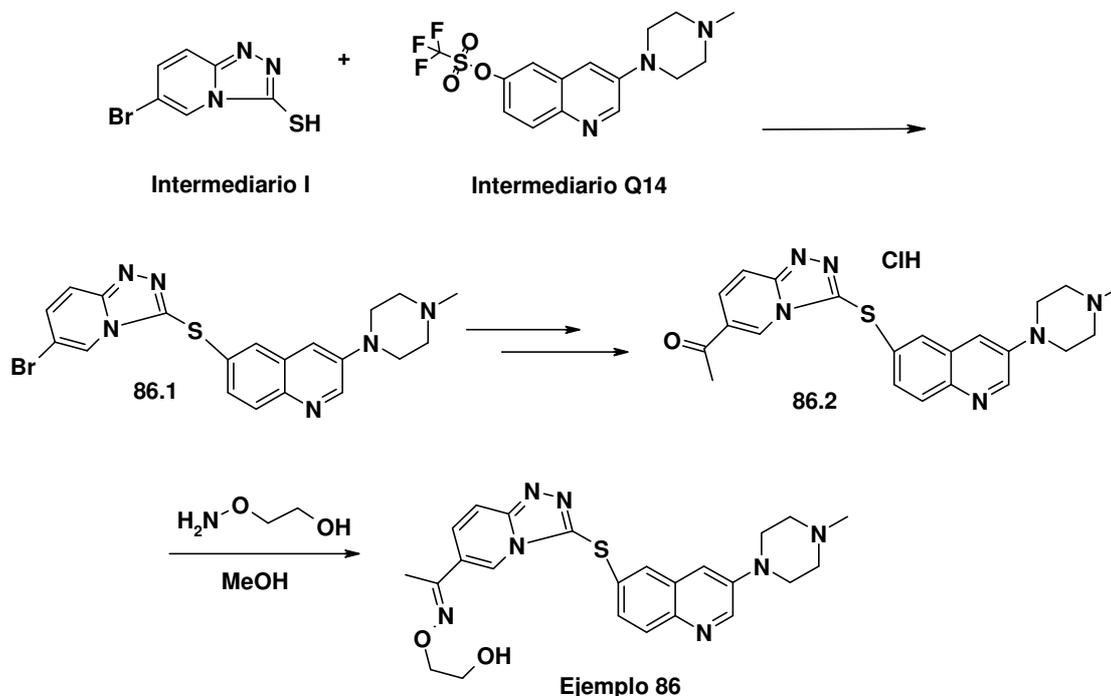
(S)-1-(2-((3-(3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il)-tio)-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-etanona (85.4, 4 miligramos, rendimiento del 32.8 %). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 451.1, t_R = 1.77 minutos. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 2.28 -2.47 (m, 1H) 2.61 -2.74 (m, 1H) 2.84 (s, 3H) 2.98 (s, 6H) 3.47 - 3.62 (m, 1H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 3.95 (t, 1H) 4.14 - 4.24 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 7.85 (s, 1H) 7.94 (d, 1H) 8.58 (br. s., 1H) 9.26 (s, 1H).

Clorhidrato de (S,E)-1-{3-[3-(3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il-tio]-8-fluoro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima (Ejemplo 85)

El compuesto del título se preparó a partir del (85.3), empleando el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del Ejemplo 81 (método 15D).

Ejemplo 86 (Método 19)

(E)-1-(3-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima



5

6-(6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-il-tio)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina (86.1)

Una solución del Intermediario I (138 miligramos, 0.599 milimoles), el intermediario Q14 (150 miligramos, 0.4 milimoles), Pd₂(dba)₃ (36.6 miligramos, 0.04 milimoles), Xantphos (46.2 miligramos, 0.08 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.14 mililitros, 0.799 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 10 minutos, y entonces se calentó a 100°C durante 4 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc por tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título (0.08 gramos, 44 % de rendimiento). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 455/457, t_R = 1.7 minutos.

15 1-(3-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona (86.2)

Una solución del (86.1) (80 miligramos, 0.176 milimoles), y PdCl₂(PPh₃)₂ (12.3 miligramos, 0.018 milimoles) en dioxano (6 mililitros), se burbujeó con N₂ durante 10 minutos, entonces se agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (127 miligramos, 0.351 mili-moles), y la solución se calentó a 110°C bajo N₂ durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se apagó con una solución de KF, y se extrajo con EtOAc por tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó, y el producto crudo se disolvió en metanol (MeOH) (10 mililitros). Se agregaron gotas de una solución de HCl 3N, y la solución se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de eluyente: metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), del 0 al 10 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.16 gramos, >100 %, contiene algunas impurezas). LCMS (método A): [M+H]⁺ = 419.2, t_R = 1.45 minutos.

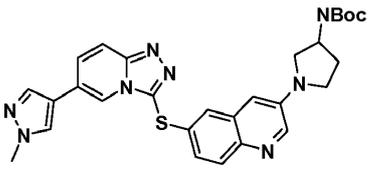
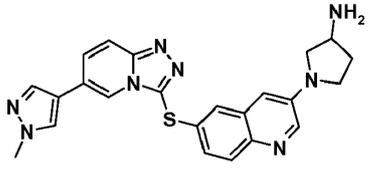
25

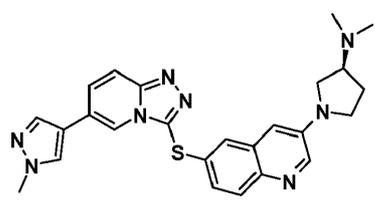
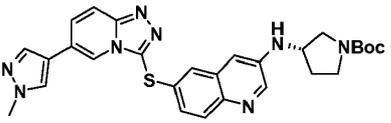
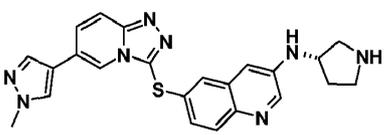
(E)-1-(3-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-il-tio)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-etanona-O-2-hidroxi-etil-oxima (Ejemplo 86)

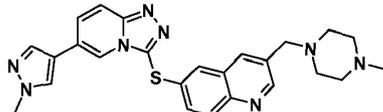
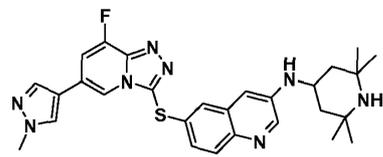
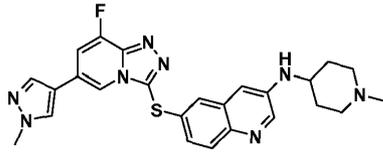
A una solución del (86.2) (120 miligramos, 0.287 milimoles), y 2-(amino-oxi)-etanol (44.2 miligramos, 0.573 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), se le agregaron gotas de HCl (3 N) para alcanzar un pH de aproximadamente 5, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC básica de preparación (gradiente de eluyente A/B, de 20/80 a 95/5. Fase móvil A: NH₄OH/CH₃CN al 0.05 %; fase móvil B: NH₄OH/H₂O al 0.05 %), para proporcionar el compuesto del título (20 miligramos, rendimiento del 15 %).

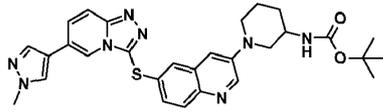
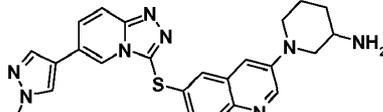
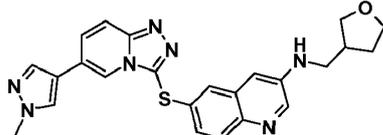
30

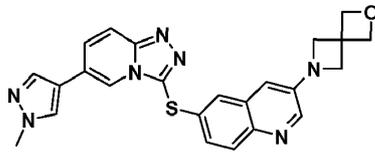
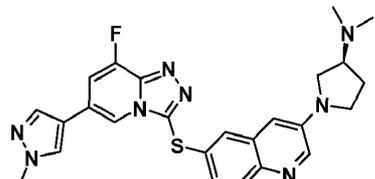
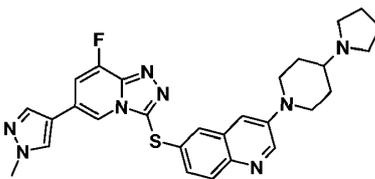
La siguiente Tabla proporciona la fórmula estructural y los nombres y datos de caracterización de los compuestos de la invención descrita anteriormente, y de compuestos adicionales sintetizados de acuerdo con los métodos descritos. Los ejemplos de referencia también se anotan como "ref" a continuación.

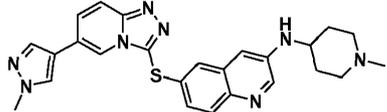
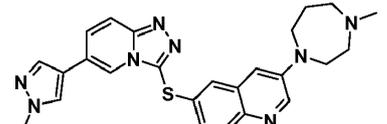
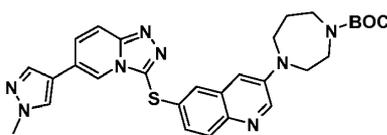
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 1	 <p>1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 543, t_R = 2.40 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (ancho, 1H), 4.38 (ancho, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67~3.63 (m, 1H), 3.53~3.47 (m, 1H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.26~3.24 (m, 1H), 2.35~2.27 (m, 1H), 2.02~2.00 (ancho, 1H), 1.44 (s, 9H).</p>	1A	Intermediarios E + Q1
ref 2	 <p>1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)pirrolidin-3-ilamina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 443, t_R = 1.65 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86~7.82 (m, 2H), 7.78~7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (ancho, 1H), 3.59~3.54 (m, 2H), 3.42~3.36 (m, 1H), 3.13~3.10 (m, 1H), 2.26~2.21 (m, 1H), 1.93~1.85 (ancho, 1H).</p>	1B	Ej. 1

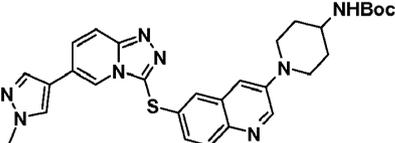
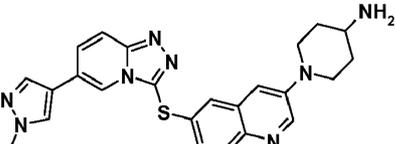
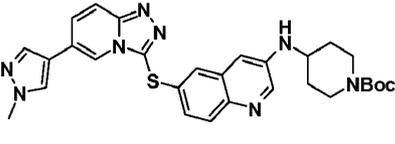
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 3	 <p>(S)-N,N-dimetil-1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)pirrolidin-3-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 471, t_R = 1.63 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78~7.75 (m, 2H), 7.67~7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51~3.47 (m, 1H), 3.43~3.39 (m, 1H), 3.27~3.23 (m, 1H), 3.13~3.08 (m, 1H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25~2.20 (m, 1H), 1.90~1.82 (m, 1H).</p>	1A	Intermediarios E + Q2
ref 4	 <p>3-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)- tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 543, t_R = 2.48 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83~7.80 (m, 2H), 7.74~7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.02 (ancho, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.48~3.44 (m, 2H), 3.28~3.24 (m, 1H), 2.20~2.19 (m, 1H), 1.92~1.91 (m, 1H), 1.42 (d, 9H).</p>	1A	Intermediarios E + Q3
ref 5	 <p>(S)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 443, t_R = 1.64 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82~7.79 (m, 2H), 7.72~7.63 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.21~7.14 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.95 (ancho, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69~3.45 (m, 1H), 3.21~3.17 (m, 1H), 3.14~3.09 (m, 1H), 3.00~2.99 (m, 1H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.23~2.16 (m, 1H), 1.93~1.77 (m, 1H).</p>	1B	Ej. 4

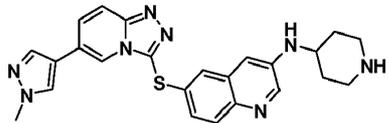
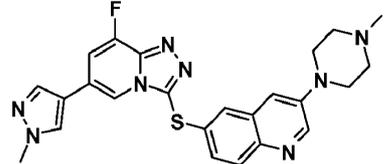
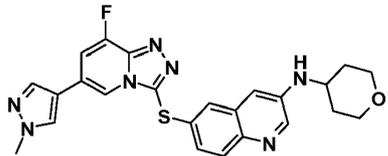
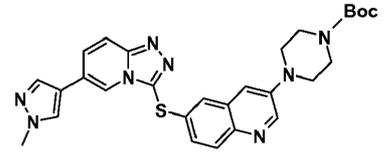
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 6	 <p>6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 471, t_R = 1.59 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83~7.81 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.48 (ancho, 8H), 2.23 (s, 3H).</p>	1A	Intermediarios E + Q4
ref 7	 <p>6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 531, t_R = 1.81 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (s, 7H), 1.04 (m, 8H).</p>	2	Intermediarios F + Q31
ref 8	 <p>{6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]quinolin-3-iltio-(1-metil-piperidin-4-il)-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 489, t_R = 1.85 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).</p>	2	Intermediarios F + Q34

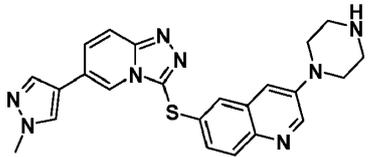
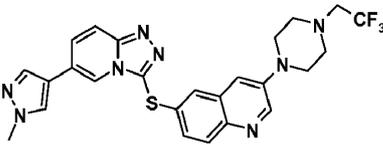
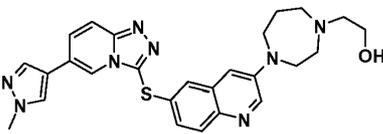
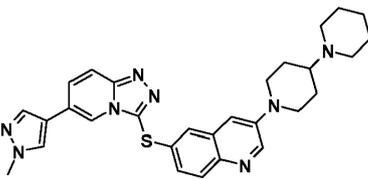
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 9	 <p>1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 458, t_R = 2.48 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90~7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.79 (ancho, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (ancho, 1H), 3.52~3.50 (m, 1H), 3.27 (ancho, 1H), 3.13 (ancho, 1H), 3.01~2.97 (m, 1H), 1.89~1.87 (m, 2H), 1.76~1.74 (m, 1H), 1.57~1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).</p>	1A	Intermediarios E + Q5
ref 10	 <p>1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperidin-3-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 457, t_R = 1.68 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87~7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47~7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64~3.61 (m, 1H), 3.50~3.47 (m, 1H), 3.09~3.05 (m, 1H), 2.92~2.86 (m, 1H), 2.76~2.71 (m, 1H), 2.10~1.96 (m, 3H), 1.91~1.86 (m, 1H), 1.73~1.69 (m, 1H), 1.37~1.32 (m, 1H)</p>	1B	Ej. 9
ref 11	 <p>6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 458, t_R = 2.16 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81~7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.88~3.81 (m 5H), 3.74~3.68 (m, 1H), 3.56~3.53 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.59~2.54 (m, 1H), 2.12~2.04 (m 1H), 1.70~1.64 (m, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q6

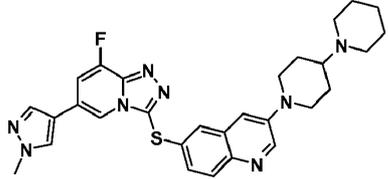
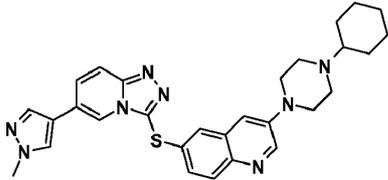
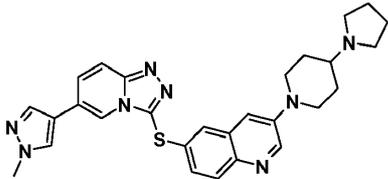
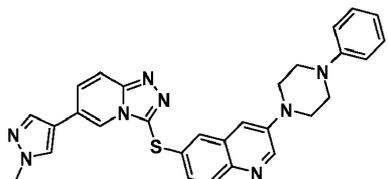
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 12	 <p>6-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 456, t_R = 2.28 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82~7.77 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.90 (s, 3H)</p>	1A	Intermediarios	E + Q7
ref 13	 <p>(S)-1-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 489, t_R = 1.62 min ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.39 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64~3.53 (m, 2H), 3.41~3.35 (m, 1H), 3.23~3.19 (m, 1H), 2.97~2.93 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.33~2.27 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 1H)</p>	1A	Intermediarios	F + Q2
ref 14	 <p>6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 529, t_R = 1.67 min. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41~7.38 (m, 2H), 3.89~3.85 (m, 5H), 2.82 (t, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.27 (ancho, 1H), 2.08~2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.67~1.62 (m, 2H)</p>	1A	Intermediarios	F + Q18

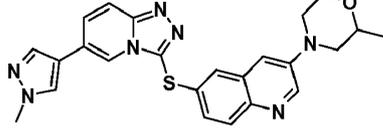
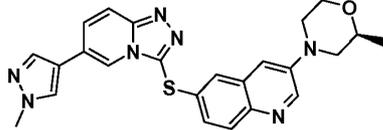
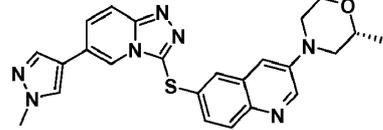
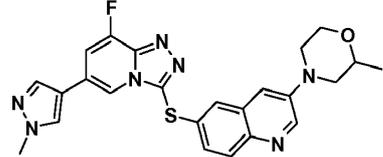
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 15	 <p>(1-Metil-piperidin-4-il)-{6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]sulfanil]-quinolin-3-il}-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 471, t_R = 1.68 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).</p>	2	Intermediarios E + Q34
ref 17	 <p>3(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 471, t_R = 2.29 min ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ ppm 2.00 - 2.06 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.53 - 2.63 (m, 2H) 2.75 (m, 2H) 3.51 - 3.59 (m, 2H) 3.61 - 3.70 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.69 - 7.81 (m, 2H) 7.81 - 7.90 (m 2H) 8.05 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.54 (d, 1H).</p>	1A	Intermediarios E + Q10
ref 18	 <p>4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método O): [M+H]⁺ = 557, t_R = 3.69 min ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ ppm 0.94 (s, 5H) 1.15 (s, 4H) 1.83 - 1.98 (m, 2H) 3.36 (m, 2H) 3.58 - 3.72 (m, 4H) 3.72 - 3.82 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.25 - 7.36 (m, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.70 - 7.83 (m, 2H) 7.83 - 7.92 (m, 2H) 8.07 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.57 (s, 1H).</p>	1A	Intermediarios E + Q11

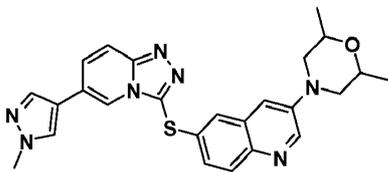
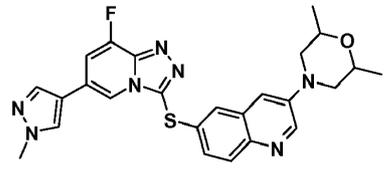
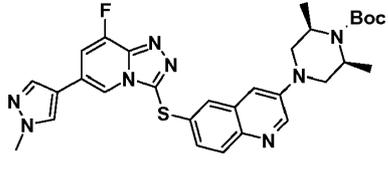
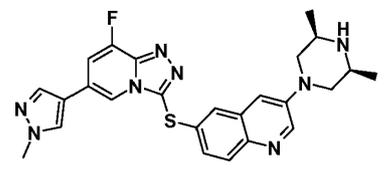
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 19	 <p>3-(1,4-Diazepan-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 457, t_R = 1.64 min ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 2H) 2.80 (t, 2H) 3.05 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) 3.93 (s, 3H) 6.84 - 6.92 (m, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.58 (d, 1H).</p>	1B	Ej. 18
ref 20	 <p>1-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 557, t_R = 2.47 min ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.57 - 1.61 (m, 2H) 2.10 (d, 2H) 2.96 (t, 2H) 3.72 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.51 (m, 1) 7.17 (s, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.89 (t, 1H) 8.20 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q12
ref 21	 <p>1-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperidin-4-amina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 457, t_R = 1.54 min ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.73-1.81 (m, 2H) 2.12 (d, 2H) 2.88 (t, 2H) 3.32 - 3.35 (m, 1H) 3.85 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.27 - 7.41 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.78-7.82 (m, 2H) 8.01 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)</p>	1B	Ej. 20
ref 22	 <p>4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método O): [M+H]⁺ = 557, t_R = 2.52 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.33 - 1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9 H) 2.06 (d, 2H) 2.98 (t, 2H) 3.47 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.00 - 4.17 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.86 (t, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q13

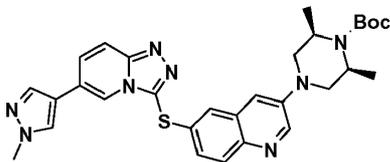
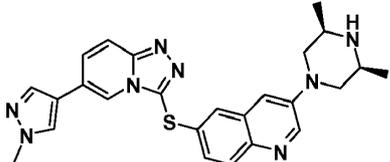
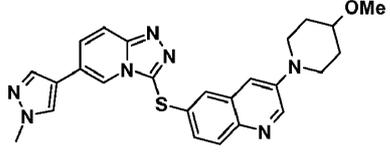
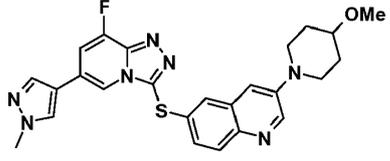
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 23	 <p>6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(piperidin-4-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método O): [M+H]⁺ = 457, t_R = 2.33 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.65 - 1.84 (m, 2H) 2.23 (d, 2H) 3.18 (t, 2H) 3.48 (d, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 7.04 (s, 1H) 7.14 (d, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.63 (m, 2H) 7.75 (m., 2H) 7.97 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.36 (br. s., 1H)</p>	1B	Ej. 22	
24	 <p>6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 475, t_R = 1.63 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.49 (t, 4H), 2.21 (s, 3H)</p>	2	Intermediarios F + Q14	
ref 25	 <p>{6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-quinolin-3-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 476, t_R = 2.21 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 3.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)</p>	2	Intermediarios F + Q9	
ref 26	 <p>4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 543, t_R = 2.51 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 3.26 (br, 4H) 3.64 (br, 4H) 3.96 (s, 3H) 7.25 (s, 1H) 7.41 - 7.57 (m, 3H) 7.61 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.02 - 8.08 (m., 1H) 8.21 (s, 1H) 8.72 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q15	

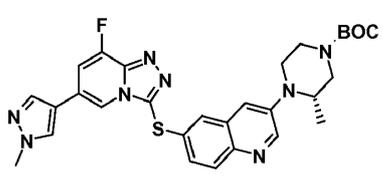
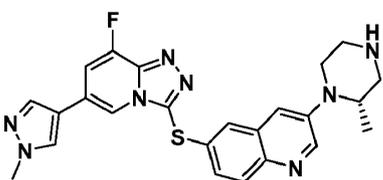
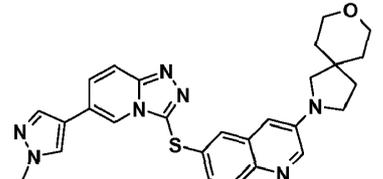
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida de
27	 <p>6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(piperazin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 443, t_R = 1.62 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ ppm 2.97 - 3.02 (m., 4H) 3.20 - 3.25 (m 4H) 3.87 (s, 3H) 7.22 - 7.34 (m, 2H) 7.56 (s, 1H) 7.67 - 7.71 (m, 2H) 7.73 - 7.85 (m, 2H) 7.99 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.61 (s., 1H)</p>	1B	Ej. 26
ref 28	 <p>6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 525, t_R = 2.42 min. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89~7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51~7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.88 (t, 4H)</p>	1C	Ej. 27
ref 29	 <p>2-(4-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-1,4-diazepan-1-il)etanol</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 501, t_R = 1.35 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2H) 2.62 - 2.67 (m, 4H) 2.83 - 3.03 (m, 2H) 3.47 - 3.70 (m, 6H) 7.12 (d, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.67 - 7.78 (m, 2H) 7.78 - 7.88 (m, 2H) 8.02 (s, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.52 (s, 1H)</p>	1D	Ej. 19
ref 30	 <p>3-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método O): [M+H]⁺ = 525, t_R = 1.00 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83 - 0.90 (m, 1H) 1.24 - 1.28 (m, 2H) 1.46 - 1.50 (m, 2H) 1.57 - 1.86 (m, 7H) 1.91 - 2.11 (m, 2H) 2.58 - 2.65 (m, 5H) 2.78 - 2.82 (m, 2H) 3.74 - 3.88 (m, 2H) 3.93 (s, 3H) 7.10 (s, 1H) 7.30 - 7.41 (m, 1H) 7.45 - 7.47 (m., 2H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.83 - 7.87 (m, 2H) 8.19 (s, 1H) 8.71 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q16

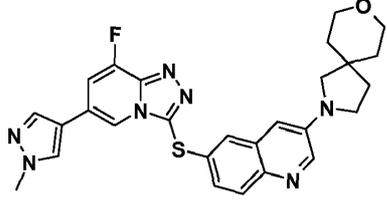
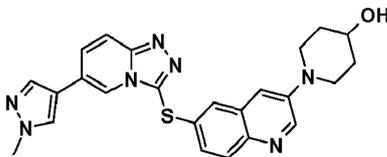
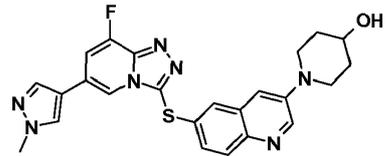
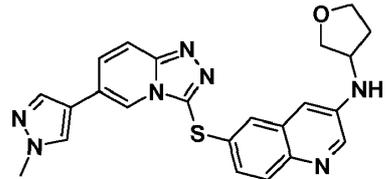
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 31	 <p>3-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)-6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método O): [M+H]⁺ = 543, t_R = 1.72 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 2H) 1.55 - 1.59 (m, 4H) 1.61 - 1.76 (m, 2H) 1.93 (d, 2H) 2.38 - 2.44 (m, 1H) 2.49 - 2.53 (m, 4H) 2.78 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.08 (s, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.60 - 7.64 (m, 2H) 7.81 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.69 (s, 1H),</p>	1A	Intermediarios F + Q16	
ref 32	 <p>3-(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 525, t_R = 1.75 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.12 - 1.38 (m, 5H) 1.67 (d, 1H) 1.82 (d, 2H) 1.95 (d, 2H) 2.31 - 2.35 (m, 1H) 2.74 - 2.84 (m, 4H) 3.34 - 3.38 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 7.32 - 7.44 (m, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.74 - 7.91 (m, 4H) 8.02 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q17	
ref 33	 <p>6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 511, t_R = 1.67 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.55 - 1.70 (m, 2H) 1.82 - 1.86 (m, 4H) 2.06 (d, 2H) 2.33 (t, 1H) 2.70 - 2.74 (m, 4H) 2.80 (t, 2H) 3.84 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.35 - 7.37 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.76 - 7.78 (m, 2H) 7.81 - 7.89 (m, 2H) 8.04 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.68 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q9	
ref 34	 <p>6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 519, t_R = 2.39 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.35 - 3.46 (m, 8H) 3.94 (s, 3H) 6.89 - 7.01 (m, 3H) 7.18 (d, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 2H) 7.39 (dd, 1H) 7.45 - 7.54 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.88 (t, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q19	

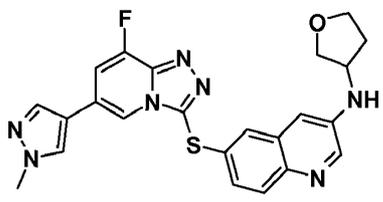
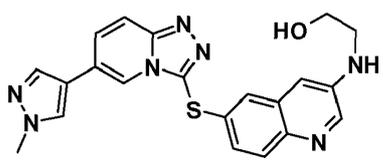
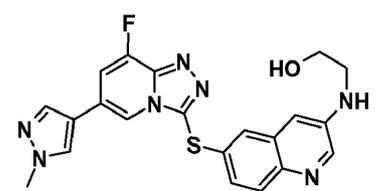
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 35	 <p>2-Metil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 458, t_R = 2.28 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, 3H) 2.51 (t, 1H) 2.85 (td, 1H) 3.46 (t, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.98 (dd, 1H) 7.04 (d, 1H) 7.25 - 7.33 (m, 1H) 7.38 - 7.47 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.65 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q20
ref A 35	 <p>(S)-2-Metil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	Obtenido por separación quiral del ejemplo 35		
ref B 35	 <p>(R)-2-Metil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	Obtenido por separación quiral del ejemplo 35		
ref 36	 <p>4-(6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-2-metilmorfolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 476, t_R = 2.31 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, 3H) 2.53 (t, 1H) 2.87 (td, 1H) 3.48 (t, 2H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.00 (dd, 1H) 7.07 (d, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.30 (dd, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.66 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios F + Q20

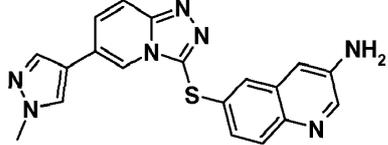
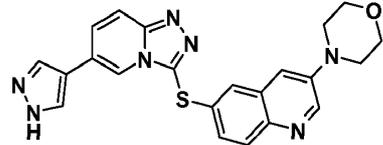
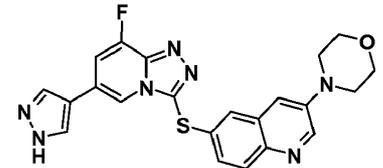
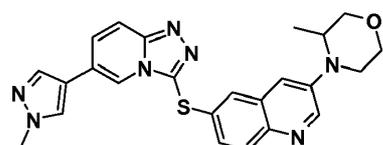
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 37	 <p>2,6-Dimetil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 472, t_R = 2.39 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 - 1.30 (m, 6H) 2.50 (t, 2H) 3.53 (d, 2H) 3.77 - 3.90 (m, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.10 (d, 1H) 7.38 (dd, 1H) 7.44 - 7.51 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q21	
ref 38	 <p>4-(6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 490, t_R = 2.42 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 - 1.32 (m, 6H) 2.52 (t, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.85 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.04 - 7.22 (m, 2H) 7.40 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.73 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios F + Q21	
ref 39	 <p>4-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 589, t_R = 2.63 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (d, 6H) 1.50 (s, 9 H) 3.06 (d, 2H) 3.51 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.31 - 4.35 (m, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.25 - 7.29 (m, 3H), 7.56 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.70 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios F + Q22	
40	 <p>3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 489, t_R = 1.71 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.12 (d, 6H) 2.28 (t, 2H) 2.87 - 2.99 (m, 2H) 3.60 (d, 2H) 3.86 (s, 3H) 7.17 - 7.31 (m, 2H) 7.46 (d, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.55 - 8.62 (m, 1H)</p>	1B	Ej. 39	

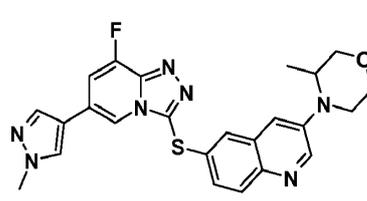
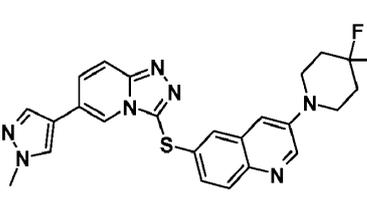
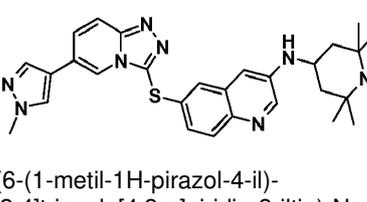
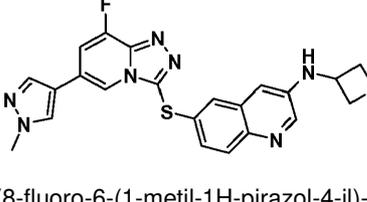
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 41	 <p>2,6-dimetil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)piperazin-1-carboxilato de (2<i>S</i>,6<i>R</i>)-tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 571, t_R = 2.64 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (d, 6H) 1.51 (s, 9 H) 3.02 (d, 2H) 3.49 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.30 - 4.34 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.40 - 7.56 (m, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.70 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q22	
42	 <p>3-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 471, t_R = 1.69 min ¹H RMN (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ ppm 1.12 (d, 6H) 2.27 (t, 2H) 2.90 - 2.94 (m, 2H) 3.54 - 3.65 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 7.18 - 7.29 (m, 2H) 7.54 (d, 1H) 7.60 - 7.71 (m, 2H) 7.71 - 7.83 (m, 2H) 7.96 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.60 (d, 1H)</p>	1B	Ej. 41	
43	 <p>3-(4-Metoxipiperidin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 472, t_R = 5.49 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 2H) 1.91 - 1.95 (m., 2H) 2.99 (t, 2H) 3.23 - 3.55 (m, 5H) 3.86 (s, 3H) 7.03 (s, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.33 - 7.47 (m, 2H) 7.60 (br, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q23	
44	 <p>6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 490, t_R = 2.31 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.67 - 1.82 (m, 2H) 1.96 - 2.09 (m, 2H) 2.99 - 3.15 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.41 - 3.47 (m, 1H) 3.50 - 3.62 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 7.06 - 7.21 (m, 2H) 7.35 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios F + Q23	

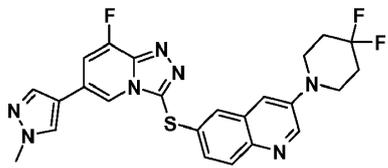
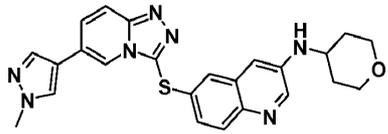
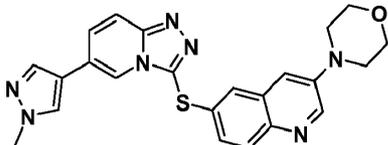
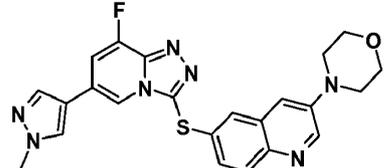
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 45	 <p>4-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 575, t_R = 2.54 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.07 (d, 3H) 1.50 (s, 9 H) 3.19 (d, 2H) 3.28 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 4.01 - 4.10 (m, 1H) 7.10 - 7.20 (m, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.93 (d, 1H) 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.72 (d, 1H)</p>	1A	Intermediarios F + Q24
ref 46	 <p>(S)-6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(2-metilpiperazin-1-il)quinolina</p>	<p>LCMS (método N): [M+H]⁺ = 475, t_R = 2.79 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (d, 3H) 2.86 - 3.03 (m, 2H) 3.07 - 3.29 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.01 (dt, 1H) 7.09 (d, 1H) 7.12 - 7.18 (m, 1H) 7.36 (dd, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.87 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.72 (d, 1H)</p>	1B	Ej. 45
ref 47	 <p>2-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 498, t_R = 2.33 min ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)</p>	1A	Intermediarios E + Q25

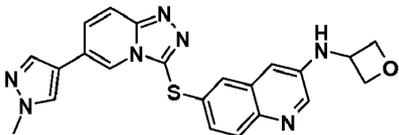
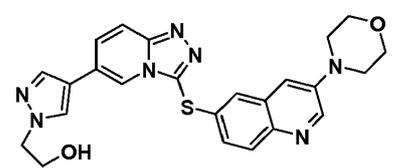
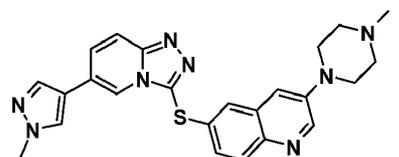
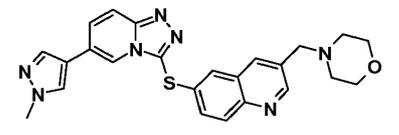
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 48	 <p>2-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 516, t_R = 2.37 min ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)</p>	1A	Intermediarios F + Q25
49	 <p>1-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 458, t_R = 2.07 min ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.75 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)</p>	1A 1E	& Intermediarios E + Q27
50	 <p>1-(6-((8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 476, t_R = 2.10 min ¹H-RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)</p>	1A 1E	& Intermediarios F + Q27
ref 51	 <p>6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-quinolin-3-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-amina</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 444, t_R = 2.11 min ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)</p>	1A	Intermediarios E + Q26

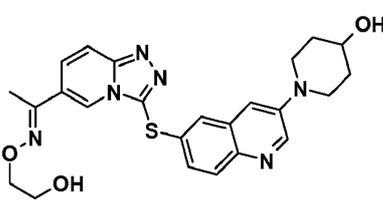
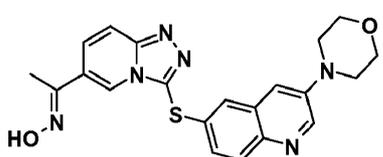
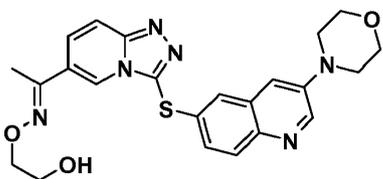
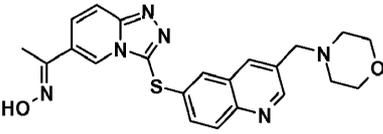
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 52	 <p>{6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-quinolin-3-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-amina</p>	<p>LCMS (método A): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 2.16$ min 1H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).</p>	1A	Intermediarios F + Q26	F
ref 53	 <p>2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-ilamino)etanol</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 418$, $t_R = 1.95$ min 1H-RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.71 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.13 (d, 2H)</p>	3	Intermediarios E + Q28	E
ref 54	 <p>2-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-ilamino)etanol</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 432$, $t_R = 3.03$ min 1H-RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.13 (d, 2H)</p>	3	Intermediarios F + Q28	F
ref 55	 <p>Clorhidrato de 6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 392$, $t_R = 1.89$ min 1H-RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 3.8 (s, 3H)</p>	4	Intermediarios F + Q29	F

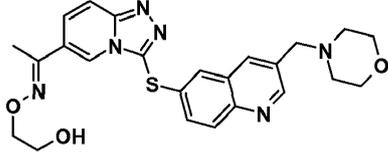
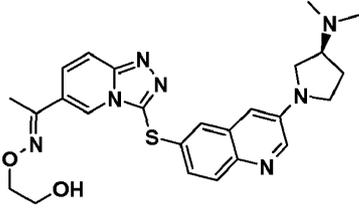
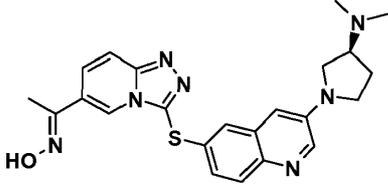
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida de
ref 56	 <p>Clorhidrato de 6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 374$, $t_R = 1.85$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.80 (d, 2H), 8.64 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.05 (t, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 3.8 (s, 3H).</p>	4	Intermediarios E + Q29
57	 <p>4-(6-(6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 2.10$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)</p>	5	Intermediarios C + Q33
58	 <p>4-(6-(8-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 448$, $t_R = 2.14$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)</p>	5	Intermediarios D + Q33
ref 59	 <p>3-metil-4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-morfolina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.22$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (t, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.01 (s, 3H)</p>	6	Intermediarios E + Q30

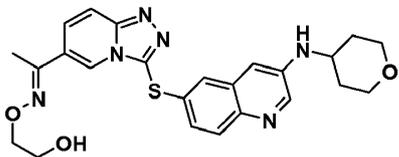
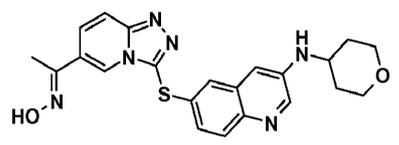
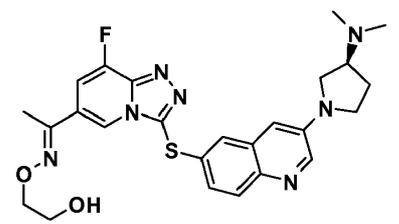
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 60	 <p>4-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)-3-metilmorfolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 476, t_R = 2.26 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.57 (t, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.05 (t, 1H), 1.01 (s, 3H)</p>	6	Intermediarios F + Q30	F
ref 61	 <p>3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]quinolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 478, t_R = 2.45 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)</p>	2	Intermediarios E + Q8	E
ref 62	 <p>6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(2,2,6,6-tetrametil piperidin-4-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 513, t_R = 1.80 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (m, 7H), 1.04 (m, 8H)</p>	2	Intermediarios F + Q31	F
ref 64	 <p>6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(oxetan-3-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 448, t_R = 2.07 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H)</p>	2	Intermediarios F + Q36	F

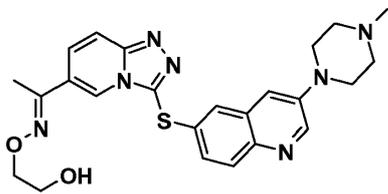
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 67	 <p>3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-6-[8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-quinolina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 496$, $t_R = 2.48$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)</p>	8	Intermediarios F + Q8
ref 68	 <p>{6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilsulfanil]-quinolin-3-il}-(tetrahydro-piran-4-il)-amina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 458$, $t_R = 2.20$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)</p>	2	Intermediarios E + Q9
69	 <p>4-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS (método B): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 2.09$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.22 (t, 4H)</p>	9	Intermediarios E + Q33
70	 <p>4-(6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina</p>	<p>LCMS(método B): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 2.11$ min 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.38 (t, 4H)</p>	9	Intermediarios F + Q33

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida de
ref 71	 <p>6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-N-(oxetan-3-il)quinolin-3-amina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 430, t_R = 2.04 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (t, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H).</p>	2	Intermediarios E + Q36
ref 72	 <p>2-(4-(3-(3-morfolinoquinolin-6-iltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanol</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 374, t_R = 1.99 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.0 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.44 (s, 4H)</p>	2	Intermediarios G + Q33
74	 <p>3-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]quinolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 457, t_R = 1.63 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.45 (t, 4H), 2.21 (s, 3H).</p>	2	Intermediarios E + Q14
ref 75	 <p>4-((6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)metil)-morfolina</p>	<p>LCMS (método B): [M+H]⁺ = 458, t_R = 1.31 min ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.12 (s, 2H).</p>	2	Intermediarios E + Q35

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 76	 <p>(E)-1-(3-((3-(4-hidroxi piperidin-1-il)quinolin-6-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-etanona-O-(2-hidroxietyl) oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 479.1, t_R = 2.122 min. ¹H-RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32(d, 1H), 4.22-4.24(m, 2H), 3.78-3.82 (m, 3H), 3.65-3.77 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.95-2.00(m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H).</p>	10 (4 pasos)	Intermediarios I + Q27
ref 77	 <p>(E)-1-(3-((3-morfolinoquinolin-6-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 421.1, t_R = 2.18 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.11 (s, 3H) 3.25 (br. s., 4H) 3.66 - 3.87 (m, 4H) 7.34 (d, 1H) 7.43 (br. s., 1H) 7.61 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.84 - 8.01 (m, 2H) 8.39 (s, 1H) 8.83 (s, 1H) 11.60 (s, 1H)</p>	11 (4 pasos)	Intermediarios I + Q33
ref 78	 <p>(E)-1-(3-((3-morfolinoquinolin-6-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona O-(2-hidroxietyl) oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 465.2, t_R = 2.21 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.24 (s, 3H) 3.43 (br. s., 4H) 3.82 (br. s., 2H) 3.88 (br. s., 4H) 4.28 (br. s., 2H) 7.69 (d, 1H) 7.86 (br. s., 1H) 7.90 (d, 1H) 7.99 (d, 1H) 8.04 - 8.20 (m, 2H) 8.52 (s, 1H) 9.02 (br. s., 1H)</p>	12	Intermediario 77.3
ref 79	 <p>(E)-1-(3-(3-(morfolinometil)quinolin-6-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 435.1, t_R = 1.54 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.48 (br. s., 4H) 3.69 (m, 6H) 7.65 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.84 (s, 1H)</p>	13 (4 pasos)	Intermediarios I + Q35

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material partida	de
ref 80	 <p>(E)-1-(3-((3-(morfolinometil)quinolin-6-iltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona O-(2-hidroxietyl) oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 479.1, t_R = 1.60 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.34 - 2.61 (br. s., 4H) 3.56 - 3.80 (m, 6H) 3.86 - 3.98 (m, 2H) 4.26 - 4.39 (m, 2H) 7.62 (dd, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.76 - 7.88 (m, 2H) 7.94 (br. s., 1H) 8.03 (d, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.88 (s, 1H)</p>	14	Intermediario 79.3	
ref 81	 <p>(S,E)-1-(3-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-iltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona O-2-hidroxietyl oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 492.2, t_R = 1.64 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.30 - 2.44 (m, 1H) 2.57 - 2.72 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.46 - 3.60 (m, 1H) 3.67 - 3.84 (m, 4H) 3.90 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 4.21 - 4.30 (m, 2H) 7.41 (d, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) 8.03 - 8.11 (m, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.60 (d, 1H)</p>	15 (4 pasos)	Intermediarios I + Q2	
ref 82	 <p>(S,E)-1-(3-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-iltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 448.0, t_R = 2.24 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.28 - 2.48 (m, 1H) 2.56 - 2.75 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.47 - 3.61 (m, 1H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 7.42 - 7.57 (m, 2H) 7.67 (d, 1H) 7.78 - 7.95 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.62 (d, 1H).</p>	16	Intermediario 81.3	

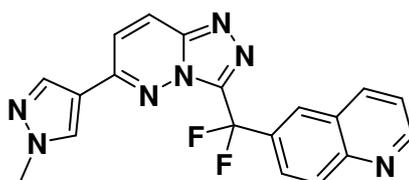
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 83	 <p>(E)-1-(3-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-ylamino)quinolin-6-ylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)etanona O-2-hidroxi-etil oxima</p>	<p>LCMS (método A): $[M+H]^+ = 479.2$, $t_R = 2.21$ min. 1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.50-1.60 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.05 (s, 3H) 3.55 (t, 2H) 3.58-3.68 (m, 2H) 3.81 (t, 1H) 3.97-4.00 (m, 2H) 4.27 (t, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.85-7.89 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.49-8.52 (m, 2H)</p>	17 (4 pasos)	Intermediarios I + Q2
ref 84	 <p>(E)-1-(3-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-ylamino)quinolin-6-ylthio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)etanona oxima</p>	<p>LCMS (método A): $[M+H]^+ = 435.0$, $t_R = 3.30$ min. 1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.46 - 1.64 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.52 - 3.61 (m, 2H) 3.61 - 3.72 (m, 1H) 3.99 (dt, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.82 - 7.86 (m, 1H) 7.86 - 7.92 (m, 1H) 8.10 (dd, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.51 (d, 1H)</p>	16	Intermediario 83.3
ref 85	 <p>(S,E)-1-(3-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-iltio]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-etanona O-(2-hidroxi-etil)-oxima</p>	<p>LCMS (método A): $[M+H]^+ = 510.1$, $t_R = 1.73$ min. 1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.15 - 2.30 (m, 3 H) 2.30 - 2.45 (m, 1 H) 2.57 - 2.72 (m, 1 H) 3.01 (s, 6 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 1H) 3.78 - 3.85 (m, 3 H) 3.90 (dd, $J=10.79$, 7.53 Hz, 1 H) 4.13 (quin, $J=7.15$ Hz, 1 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H) 7.41 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.49 (dd, $J=8.78$, 2.01 Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=11.80$, 1.00 Hz, 1 H) 7.90 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H)</p>	18 (4 pasos)	Intermediarios H +Q2

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS (método) RMN	Método	Material de partida
ref 86	 <p>(E)-1-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-6-iltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etanona O-2-hidroxi etil oxima</p>	<p>LCMS (método A): [M+H]⁺ = 478.0, t_R = 1.74 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.65 (m, 4H) 3.36 (m, 4H) 3.79 (t, 2H) 4.25 (t, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.83 (m, 2H) 8.03 (d, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.75 (d, 1H)</p>	19 (3 pasos)	Intermediarios I + Q14

Ejemplos comparativos

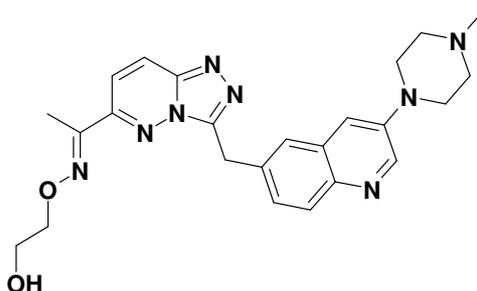
Los siguientes compuestos se utilizaron para propósitos comparativos, y se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la referencia citada:

- 5 Comparador No. 1: 6-{difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-3-il]-metil}-quinolina (JNJ-38877605)



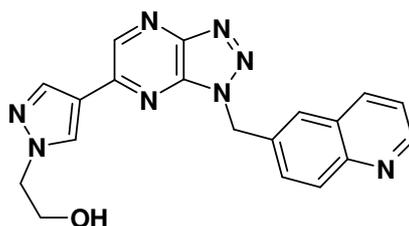
La 6-{difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-3-il]-metil}-quinolina se dio a conocer como el Ejemplo 61 en la Publicación Internacional Número WO 2007/075567.

- 10 Comparador No. 2: 1-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-il-metil]-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il}-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima



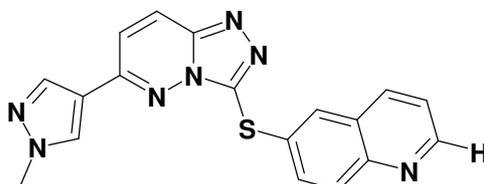
La 1-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-6-il-metil]-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il}-etanona-O-(2-hidroxi-etil)-oxima se dio a conocer como el Ejemplo 63 en la Publicación Internacional Número WO 2011/020861.

- 15 Comparador No. 3: 2-[4-(3-quinolin-6-il-metil-3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol (PF-04217903)



El 2-[4-(3-quinolin-6-il-metil-3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-pirazin-5-il)-pirazol-1-il]-etanol se dio a conocer como el Ejemplo 209 en la Publicación Internacional Número WO 2007/132308 y en la Publicación Internacional Número WO 2009/068955.

Comparador No. 4: 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-3-il-sulfanil]-quinolina (SGX523)



5

La 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-3-il-sulfanil]-quinolina se dio a conocer como el Ejemplo 4, en la Publicación Internacional Número WO 2008/051808.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

10 1. Ensayo enzimático de c-Met (Ensayo de Perfilación de EPK c-Met)

Se ensayaron un número de los compuestos de la presente invención en un ensayo de fosforilación de cinasa basado en anticuerpos, como sigue.

El ensayo de cinasa EPK para la tirosina quinasa receptora c-Met se desarrolló utilizando la proteína de fusión de GST recombinante purificada, que contenía el dominio citoplásmico de la enzima. La GST-cMET(969-1390) se purificó mediante cromatografía de afinidad.

El ensayo de cinasa se basa en la tecnología LanthaScreen^{MR}. LanthaScreen^{MR} es la detección de transferencia de energía de resonancia con fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando quelatos de lantánido para medir las interacciones entre diferentes componentes de enlace. En un ensayo de cinasa de TR-FRET, se conjuga una especie donadora de lantánido de largo tiempo de vida con un anticuerpo que se enlaza específicamente a un producto fosforilado de una reacción de cinasa que se marca con un fluoróforo aceptor adecuado. Esta interacción mediada por el anticuerpo lleva al donador de lantánido y al aceptor hasta una proximidad, de tal manera que puede tener lugar la transferencia de energía de resonancia, que da como resultado un aumento detectable en la señal de FRET.

Las reacciones de cinasa se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos en un volumen de reacción total de 10.05 microlitros. Las placas de ensayo se prepararon con 0.05 microlitros por pozo del compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada, como se describe bajo "Preparación de diluciones de compuestos". Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de 5 microlitros de solución de ATP con 5 microlitros de mezcla de enzima-sustrato (consistente en cinasa y sustrato). Las concentraciones finales en las reacciones de cinasa fueron: Tris/HCl 25 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0.025 %, orto-vanadato de sodio 10 μ M, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.25 %, sulfóxido de dimetilo al 0.5 %, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 3 mM, ATP 2 μ M, Fluoresceína-PoliEAY 50 nM, y enzima 0.3 nM.

Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, y se interrumpieron mediante la adición de 5 microlitros de regulador de paro (EDTA 50 mM, NP40 al 0.04 %, Tris/HCl 20 mM).

Subsiguientemente, a las reacciones interrumpidas se les agregaron 5 microlitros de mezcla de detección (Tris/HCl 50 mM, DTT 2 mM, Tween 20 al 0.05 %, orto-vanadato de sodio 20 μ M, albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %, anticuerpo Tb-PY20 1nM). Después de 45 minutos de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, las placas se midieron en un lector de fluorescencia PerkinElmer Envision. El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se obtuvo en todos los ensayos a partir de las curvas de progreso lineales, y se determinó a partir de una lectura (medición del punto final).

Los resultados se resumen en la Tabla I-A que se encuentra más adelante. Los compuestos "activos" de la invención tienen una IC₅₀ en este ensayo enzimático de menos de 500 nM, de preferencia de menos de 100 nM, más preferiblemente de menos de 50 nM, y de una manera muy preferible de menos de 10 nM.

Como se puede ver, cada uno de los compuestos ejemplificados de la invención tiene un valor de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 500 nM. Cada uno de los compuestos preferidos de la invención tiene un valor de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 100 nM, y los compuestos que son más preferidos tienen valores de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 10 nM.

Los resultados para algunos compuestos adicionales, como se describen en la presente, se resumen en la Tabla 1-B

a continuación.

Para una comparación, los resultados para los ejemplos de referencia y para los compuestos comparadores se resumen más adelante en la Tabla 1-C.

Tabla 1-A: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos de la invención

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
1	9	32	12	57	2
2	5	33	4	58	3
3	2	34	45	59	3
6	8	35	4	60	4
9	7	35A	5	61	4
10	3	35B	4	67	1
12	4	36	4	69	3
13	1	37	2	70	3
14	2	38	2	72	12
17	3	39	23	74	4
18	48	40	1	75	24
19	8	41	15	76	7
20	15	42	4	77	5
21	2	43	2	78	2
24	2	44	1	79	83
26	69	45	399	80	33
27	3	46	18	81	6

ES 2 691 650 T3

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
28	78	47	5	82	6
29	4	48	5	85	15
30	2	49	3	86	10
31	3	50	4		

Tabla 1-B: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos adicionales seleccionados de la invención

Ejemplo No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]	Ejemplo No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
4	11	23	11	56	13
5	6	25	4	62	6
7	3	51	4	64	8
8	1	52	2	68	5
11	4	53	1	71	6
15	4	54	8	83	8
22	19	55	1.3	84	8

Tabla 1-C: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos de referencia y comparadores

Compuesto No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
Ejemplo de Referencia No. 16	312
Ejemplo de referencia No. 63	3
Ejemplo de referencia No. 65	18

Compuesto No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
Ejemplo de referencia No. 66	3
Ejemplo de referencia No. 73	5
Comparador No.1 (JNJ-38877605)	3
Comparador No. 2	6
Comparador No. 3 (PF-04217903)	4
Comparador No. 4 (SGX523)	<10

2. Ensayo de viabilidad de células GTL16:

5 La línea celular GTL16 se deriva a partir de un paciente de cáncer gástrico. GTL16 expresa un alto nivel del receptor de tirosina quinasa c-Met debido a la amplificación genética. El crecimiento de GTL16 es altamente dependiente de la actividad de cinasa de c-Met; por consiguiente, éste se utiliza como un ensayo basado en células para monitorear la actividad celular de los inhibidores de cinasa c-Met.

10 Se sembraron células GTL16 en un medio DMEM con suero bovino fetal al 10 % y Penicilina/Estreptomicina al 1 %, a 5,000 células/pozo/90 microlitros en una placa de 96 pozos, y se incubaron durante la noche para su adherencia a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Se agregaron diluciones en serie 10 veces de los compuestos a las células como 10 microlitros/pozo. El volumen final del ensayo fue de 100 microlitros/pozo. Las placas de ensayo se incubaron a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5 % durante 24 horas. La viabilidad de las células se midió utilizando el CellTiter Glo (Cat # G7573 Promega) de acuerdo con el protocolo sugerido por el vendedor. Dicho de una manera breve, las placas se enfriaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregaron 100 microlitros del reactivo CellTiter Glo a cada pozo. Las placas se agitaron durante 10 minutos. La unidad de luz quimiluminiscente se leyó en el Envision de Perkin Elmer. Todas las pruebas se ejecutaron por triplicado. La IC₅₀ se calculó utilizando el software Spotfire.

15 Los resultados se resumen en la Tabla 2-A más adelante. Los compuestos "activos" de la invención tienen una IC₅₀ en este ensayo enzimático de menos de 1,500 nM, de preferencia de menos de 1,000 nM, de preferencia de menos de 500 nM, más preferiblemente de menos de 100 nM, más preferiblemente de menos de 20 nM, y de una manera muy preferible de menos de 10 nM.

20 Cada uno de los compuestos ejemplificados tiene un valor de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 1,500 nM. Cada uno de los compuestos preferidos de la invención tiene un valor de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 500 nM, los compuestos más preferidos tienen valores de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 100 nM, y los compuestos más preferidos tienen valores de IC₅₀ en este ensayo enzimático por debajo de 10 nM.

25 Los resultados para algunos compuestos adicionales, como se describen en la presente, se resumen en la Tabla 2-B más adelante.

Para una comparación, los resultados para los ejemplos de referencia y para los compuestos comparadores se resumen más adelante en la Tabla 2-C.

ES 2 691 650 T3

Tabla 2-A: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos seleccionados de la invención

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]
1	2	31	0.4	57	10
2	6	32	4	58	8
3	1	33	4	59	11
6	27	34	1	60	11
9	3	35	0.4	61	2
10	21	35A	1	67	0.3
12	0.6	35B	4	69	3
13	0.4	36	0.9	70	1
14	2	37	0.9	72	86
17	3	38	3	74	2
18	105	39	9	75	10
19	35	40	1	76	54
20	1	41	6	77	8
21	36	42	0.6	78	3
24	0.9	43	0.3	79	1138
26	10	44	0.8	80	125
27	4	47	3	81	4
28	2	48	1	82	4
29	40	49	4	85	23
30	2	50	1	86	51

Tabla 2-B: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos seleccionados adicionales de la invención

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]
4	1	23	289	56	33
5	385	25	8	62	73
7	24	51	9	64	5
8	1	52	2	68	3
11	2	53	17	71	35
15	2	54	14	83	1
22	2	55	1	84	3

Tabla 2-C: Actividad inhibidora de c-Met de los compuestos de referencia y comparadores

Compuesto No.	GTL-16 Proliferación IC ₅₀ [nM]
Ejemplo de Referencia No. 16	1182
Ejemplo de Referencia No. 63	8
Ejemplo de Referencia No. 65	10
Ejemplo de Referencia No. 66	3
Comparador No.1 (JNJ-38877605)	<10
Comparador No. 3 (PF-04217903)	<10

5 3. Ensayo de hPDE3

La fosfodiesterasa-3 (PDE3) es una de una familia de fosfodiesterasas responsables de la regulación de los segundos mensajeros de nucleótidos cíclicos. La PDE3 humana tiene una alta afinidad tanto por cAMP como por cGMP, y se distribuye en una amplia gama de tejidos y tipos de células. Los inhibidores de hPDE3 son potencialmente útiles como agentes inotrópicos/vasodilatadores, antitrombóticos, y antiinflamatorios (Komas y colaboradores, 1996). Los agentes que inhiben la PDE3 fueron investigados originalmente para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, pero tienen efectos secundarios arrítmicos indeseados (Dart R.C., Medical Toxicology, Edición 3, página 708; Lippincott 2004).

Los ensayos de PDE3 para medir el potencial inhibidor de los compuestos en esta enzima son bien conocidos por la persona experta en la materia. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de cAMP y cGMP mediante el uso de los

compuestos que contienen tritio $^3\text{HcAMP}$ y $^3\text{HcGMP}$ como se describe en [Hansen, R.S., y Beavo, J.A., PNAS 1982; 79: 2788-92]. Con el fin de rastrear una reserva de compuestos comprendida de un gran número de compuestos, se puede aplicar el ensayo de proximidad de centelleo basado en placa de microtitulación (SPA), como se describe en [Bardelle, C. y colaboradores (1999) Anal. Biochem. 275: 148-155]. De una manera alternativa, la actividad de la fosfodiesterasa de la proteína recombinante se puede ensayar utilizando un kit de SPA comercialmente disponible (Amersham Pharmacia). Este ensayo para PDE3, por ejemplo, se describió en Kima y colaboradores (2004) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volumen 14(9): 2099-2103. En la Publicación Internacional Número WO 2010/138673, se dio a conocer un ensayo de PDE3 alternativo para medir el potencial inhibidor de PDE3 de los inhibidores de c-Met.

Un posible método de aislamiento para la PDE3 humana a partir de plaquetas humanas se da a conocer en Ito y colaboradores (1996) Cell Signal. Diciembre 1996; 8(8): 575-81.

Aquí, los compuestos de la fórmula I se rastrearon para determinar su capacidad para inhibir la PDE3 humana en el ensayo basado en el Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) de la Fosfodiesterasa (PDE) de ^3H -adenosina-3',5'-fosfato cíclico (^3H cAMP) de Amersham Pharmacia Biotech. El ensayo se basa en la hidrólisis de ^3H cAMP, mediante PDE3 de plaquetas humanas, para obtener ^3H 5'-monofosfato de adenosida (5'-AMP). El ^3H 5'-AMP es específicamente capturado por las perlas de SPA de silicato de itrio en la presencia de sulfato de zinc. Cuando ^3H 5'-AMP se enlaza a las perlas, se emiten partículas- β , y excitan, por su proximidad, al fluoróforo en las perlas y, por consiguiente, producen luz. El ^3H cAMP libre, a su vez, no activa al centelleante, debido a que la radioactividad no enlazada se libera demasiado distante desde el centelleante y, por consiguiente, no producen luz.

20 Materiales

- Optiplat y TopSeal-S (Canberra Packard).
- PDE3 de plaquetas humanas (parcialmente purificada a partir de plaquetas humanas) - se llevó a cabo una curva de titulación de la actividad de PDE3 de plaquetas humanas, con el fin de optimizar la concentración de hPDE3 requerida en el ensayo.

25 • Perlas de SPA de silicato de itrio y ^3H cAMP (Amersham).

- Tris-Base, cloruro de magnesio, ácido etilen-diamina-tetra-acético (sal disódica), albúmina de suero bovino (BSA) y cAMP (Sigma).

Soluciones y Reguladores:

30 • Regulador de ensayo: 7.56 gramos de Tris-Base se disolvieron en aproximadamente 800 mililitros de agua destilada, y el pH se ajustó a 7.5 con ácido clorhídrico 1 M. Se agregaron 10.3 mililitros de cloruro de magnesio 1 M y 4.25 mililitros de EDTA 0.5 M. La solución se rellenó hasta 1 litro con agua destilada, y se almacenó a 4°C. En el día del uso, se removieron 18 mililitros de la solución anterior, y se agregaron a la misma 2 mililitros de albúmina de suero bovino (BSA) a 5 miligramos/mililitro.

- Regulador enzimático: Tris-HCl 10 mM a un pH de 7.5, EDTA 1mM.

35 • Perlas de SPA de silicato de itrio: 1 frasco se reconstituyó en 28 mililitros de agua destilada, y se almacenó a 4°C.

Ensayo

El ensayo se llevó a cabo en un volumen final de 100 microlitros por pozo de una Optiplat (Canberra Packard). Se colocó una alícuota de 10 microlitros del compuesto de prueba disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO)/agua destilada, en un pozo de una placa Optiplat, seguido por la adición de 80 microlitros de la 'mezcla de ensayo' (5.5 microlitros de ^3H cAMP y 88 microlitros de cAMP "frío" diluidos hasta 8.8 mililitros utilizando el regulador de ensayo). La reacción se inició mediante la adición de 10 microlitros de hPDE3 (50 microlitros de solución de suministro de hPDE3 diluida 50 veces hasta 2.5 mililitros utilizando regulador enzimático). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces la reacción se terminó mediante la adición de 50 microlitros de perlas de SPA de silicato de itrio (previamente calentadas hasta la temperatura ambiente) a todos los pozos. La placa se incubó a temperatura ambiente durante cuando menos 15 minutos. La placa se selló utilizando TopSeal-S de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se contó utilizando un Packard TopCount, contándose cada pozo durante 1 minuto. Los valores de IC_{50} se determinaron utilizando regresión no lineal.

Los resultados de algunos compuestos de ejemplo se resumen en la Tabla 3-A más adelante. Los compuestos de la invención tienen de preferencia altos valores de IC_{50} en este ensayo enzimático, de preferencia mayores de 5 μM , más preferiblemente mayores de 10 μM , y de una manera muy preferible mayores de 30 μM . Como se puede ver, cada uno de los compuestos ejemplificados tiene un valor de IC_{50} en este ensayo enzimático por arriba de 10 μM . Los resultados para algunos compuestos adicionales, como se describen en la presente, se resumen en la Tabla 3-B más adelante.

ES 2 691 650 T3

Para una comparación, los resultados para los ejemplos de referencia y para los compuestos comparadores se resumen más adelante en la Tabla 3-C. Como se puede ver a partir de los datos de los compuestos comparadores con diferentes estructuras de núcleo muestran valores de IC₅₀ de PDE3 significativamente más bajos.

Tabla 3-A: Actividad inhibidora de PDE3 de los compuestos seleccionados de la invención

Ejemplo o ejemplo de referencia No.	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
3	14
6	30
10	17
13	24
21	30
27	17
30	25
31	30
32	26
34	30
35A	16
42	29
43	20
46	30
47	12
50	30
57	10
58	13
59	6

ES 2 691 650 T3

Ejemplo o ejemplo de referencia No.	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
61	12
69	>30
70	>30
74	18
76	14
77	12
78	28
79	>30
80	30
82	11
85	30
86	27

Tabla 3-B: Actividad inhibidora de PDE3 de los compuestos seleccionados adicionales de la invención

Ejemplo o ejemplo de referencia No.	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
8	30
15	30
22	15
23	30
51	7
53	14

Ejemplo o ejemplo de referencia No.	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
54	13
55	>30
56	17
62	18
68	10
83	20
84	6

Tabla 3-C: Actividad inhibidora de PDE3 de los compuestos de referencia y comparadores

Compuesto No.	c-Met Biochem IC ₅₀ [nM]
Ejemplo de Referencia No. 63	15
Ejemplo de Referencia No. 66	>30
Ejemplo de Referencia No. 73	7
Comparador No.1 (JNJ-38877605)	4
Comparador No. 2	4
Comparador No. 3 (PF-04217903)	7
Comparador No. 4 (SGX523)	3

4. Estabilidad metabólica en fracciones de citosol de hígado de mono

- 5 Los compuestos de la invención se analizaron con respecto a su estabilidad metabólica en vista de la reciente publicación de la toxicidad aparente dependiente de la especie reportada para la 6-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-*b*]-piridazin-3-il-tio)-quinolina (SGX523), un inhibidor de c-Met que entró en desarrollo clínico para el tratamiento de tumores sólidos [Diamond y colaboradores (2010) DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Volumen 38, Número 8, 1277-1285]. Los pacientes tratados con SGX523 exhibieron una función renal comprometida
- 10 presumiblemente resultante de los depósitos de cristales en los túbulos renales. La perfilación de metabolitos de SGX523 indicó que el metabolito de [6-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-*b*]-piridazin-3-il-tio)-quinolin-2(1*H*)-ona (M11)] fue generado por el hígado de mono y humano S-9, y hasta un menor grado por el de rata S-9, mientras que M11 estuvo ausente en las incubaciones de S-9 de perro. Se demostró que la oxidasa de aldehído (AO) era responsable de la generación del metabolito de 2-quinolinona-SGX523, el cual es notoriamente menos

soluble que el SGX523 mismo. Se concluyó que este metabolito probablemente está involucrado en la nefropatía obstructiva observada reportada en los estudios clínicos, y que existe una necesidad de conducir evaluaciones metabólicas completas oportunamente en el desarrollo del fármaco, con el fin de seleccionar la especie no clínica más relevante para la evaluación toxicológica.

- 5 La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención con respecto a la oxidasa de aldehído (AO) humana se analizó utilizando el citosol de hígado de mono, el cual también tiene un alto nivel de oxidasa de aldehído (AO) y es lo más comparable con la situación humana [Pryde y colaboradores (2010) "Aldehyde Oxidase: An Enzyme of Emerging Importance in Drug Discovery" J. Med. Chem. 53, 8441-8460].

Protocolo de incubación

- 10 El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 10 mM, se diluyó a 10 µM con acetonitrilo (ACN) al 0.6 % en H₂O (1,000 veces). La solución 10 µM se diluyó adicionalmente hasta 2 µM con H₂O. En un sistema de reacción de 400 microlitros, la concentración final para el compuesto de prueba y el citosol es de 1 µM y 2 miligramos/mililitro, respectivamente. El citosol de hígado de mono es un citosol de hígado de mono reservado (de cinomolgo macho), a 20 miligramos/mililitro [de iPhase Pharma Service (Beijing, China) Catálogo # 6CMCC1, Lote # 6MCMCC001]. Los volúmenes agregados a la mezcla de reacción fueron como sigue:

Reactivo	Concentración final	Suministro	400 µL
Regulador de fosfato de potasio (pH de 7.4)	50 mM	500 mM	40 µL
Citosol de hígado de mono	2 mg/ml	20 mg/ml	40 µL
Compuesto de prueba	1 µM	2 µM	200 µL
H ₂ O			120 µL

- 20 Hubo una incubación previa de 10 minutos a 37°C, y entonces se inician las reacciones mediante la adición del compuesto de prueba. En los puntos del tiempo de reacción específicos (30, 60 y 120 minutos), se remueven alícuotas de la reacción (de 25 microlitros), y las reacciones se terminan mediante la adición del estándar interno que contiene acetonitrilo (100 microlitros) (125 nanogramos/mililitro de JNJ-38877605). Para el punto del tiempo 0, la fracción del citosol se terminó primero mediante la adición de acetonitrilo, seguida por la adición del sustrato. Todas las muestras se centrifugaron a aproximadamente 3400xg a 4°C durante 10 minutos. Los sobrenadantes se diluyeron a 1:1 (volumen/volumen) en H₂O, y se analizaron mediante LC-MS/MS.

Cálculo de eliminación *in vitro*

- 25 Cada tasa de eliminación microsomal, k_{mic} , se basa en una curva de eliminación de 4 puntos probada una sola vez. Los datos brutos de la LC-MS/MS para una placa de reacción se devuelven como áreas pico de analito integradas para TA e IS. Estos valores se pueden convertir hasta las proporciones de analito:área pico de IS con el fin de estandarizar las comparaciones de datos. El punto del tiempo de reacción (por ejemplo, 0, 30, 60, 120 minutos) se grafica contra el logaritmo natural del porcentaje de TA restante en relación con 0 minutos (basándose en la proporción relativa del área pico). La pendiente de esta gráfica de eliminación, k_{mic} , se utiliza para calcular la vida media *in vitro*,

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{-k_{mic}}$$

- 35 Con el objeto de enfocarse en la cinética de reacción lineal, siempre que sea posible, en general se excluyen de la definición de la pendiente de la gráfica de eliminación los puntos de datos que representen <10 % de TA restante. El $t_{1/2}$ de la reacción es el valor experimental del núcleo para calcular el valor de eliminación intrínseco *in vitro*, CL_{int} (microlitros/minuto/miligramo de proteína microsomal),

$$CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

Aquí, V es el volumen de incubación (en microlitros (μL)), y M es el contenido de proteína microsomal en la incubación (en miligramos (mg)).

Resultados

5 Los resultados de algunos compuestos de ejemplo se resumen en la Tabla 4-A más adelante. Los compuestos de la invención tienen de preferencia una alta vida media $t_{1/2}$ *in vitro* en este ensayo, de preferencia una $t_{1/2}$ de más de 250 minutos, más preferiblemente de más de 500 minutos y de más de 1,000 minutos, y de una manera muy preferible de más de 5,000 minutos o todavía más alta.

10 Como se puede ver, cada uno de los compuestos ejemplificados demuestra una buena estabilidad metabólica en este ensayo. Los compuestos preferidos de la invención son metabólicamente estables, y/o producen metabolitos que no tienen efectos indeseables en el cuerpo. Por ejemplo, los metabolitos formados no interfieren, o tienen una interferencia limitada, con la función renal normal.

Los resultados para algunos compuestos adicionales, como se describen en la presente, se resumen en la Tabla 4-B más adelante.

15 Para una comparación, los resultados para los ejemplos de referencia y para los compuestos comparadores se resumen más adelante en la Tabla 4-C.

Como se puede ver a partir de la tabla, en especial los compuestos sin sustituyente alguno en la posición 3 del anillo de quinolina, muestran una baja estabilidad metabólica en este ensayo.

Tabla 4-A: Estabilidad metabólica de los compuestos seleccionados de la invención

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]
2	1879	37	653	74	4527
3	447	40	11628	75	34931
6	19143	43	882	76	1698
10	3093	47	540	77	9999
13	350	50	1856	78	2334
17	606	59	642	80	6352
21	500	61	838	82	2019
27	7002	69	19143	85	917
29	608	70	3656	86	3544
33	891	72	1141		

Tabla 4-B: Estabilidad metabólica de los compuestos seleccionados adicionales de la invención

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]	Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	$t_{1/2}$ [min]
5	1347	23	1498	64	3
7	351	25	185	68	271
8	1106	51	5	83	228
11	144	52	6	84	207
15	414	62	8404		

Tabla 4-C: Estabilidad metabólica de los compuestos de referencia y comparadores

Compuesto No.	$t_{1/2}$ [min]
Ejemplo de Referencia No. 66	407
Comparador No. 2	542
Comparador No. 4 (SGX523)	284

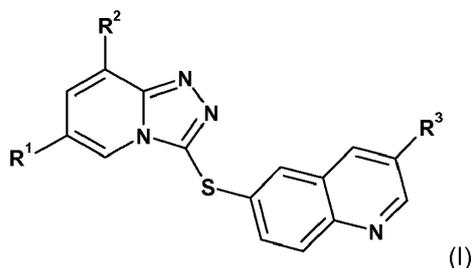
- 5 Adicionalmente, ciertos compuestos preferidos de la invención tienen una buena exposición *in vivo*, y/o tienen un perfil de solubilidad favorable. Los ensayos para medir la biodisponibilidad, los perfiles farmacocinéticos, y la solubilidad, son bien conocidos en la materia.

Ciertos compuestos preferidos de la invención producen metabolitos *in vivo*, los cuales tienen por sí mismos un perfil de solubilidad favorable, eliminando o limitando de esta manera los efectos indeseables *in vivo*.

- 10 Los expertos en este campo reconocerán, o serán capaces de aseverar, utilizando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes para las realizaciones específicas y métodos descritos en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



en donde

5 R¹ es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo;

R² se selecciona de hidrógeno y fluoro; y

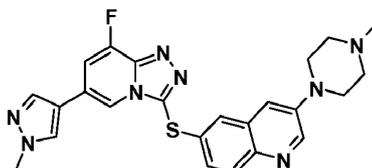
R³ es heterociclilo¹, en donde heterociclilo¹ se selecciona de piperazin-1-ilo, morpholin-4-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² is hidrógeno.

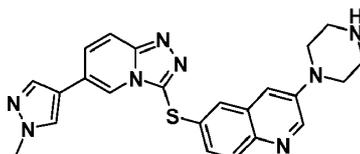
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

No. 24 6-[8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina



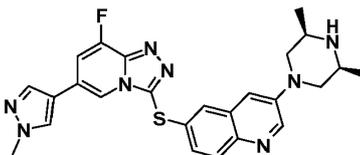
15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

No. 27 6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(piperazin-1-il)quinolina



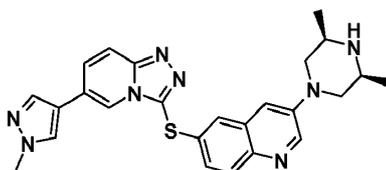
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 No. 40 3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



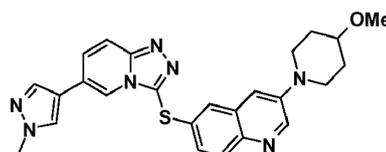
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

No. 42 3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



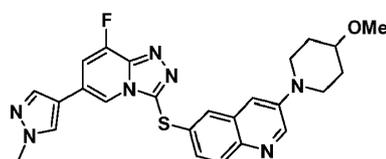
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

No. 43 3-(4-Metoxipiperidin-1-il)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolina



5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

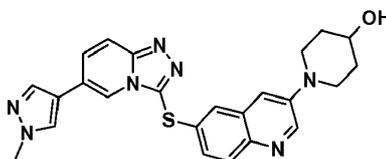
No. 44 6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

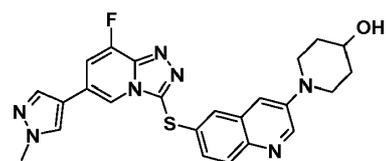
No. 49 1-(6-((6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol

10



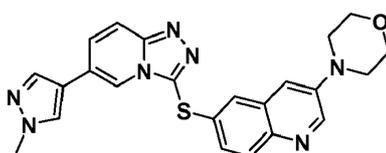
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

No. 50 1-(6-((8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)tio)quinolin-3-il)piperidin-4-ol



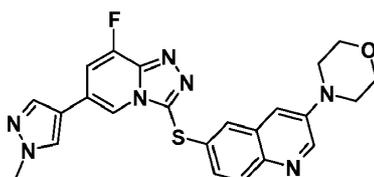
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 No. 69 4-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina



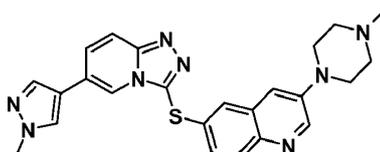
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

No. 70 4-(6-(8-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina,



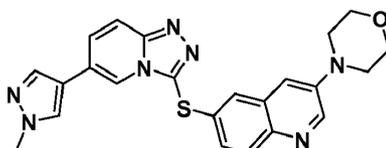
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, and

No. 74 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-Il sulfanil]-quinolina



5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde el compuesto es 4-(6-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)quinolin-3-il)morfolina



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un medicamento.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o una condición inflamatoria.

15 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

8. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

20 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, (ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y (iii) uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.