

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 611**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2011 PCT/IB2011/052120**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11145035**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 11730442 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2571878**

54 Título: **Compuestos novedosos de 3H-imidazo[4,5-b]piridina-3,5-disustituida y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina 3,5-disustituida como moduladores de proteína cinasas**

30 Prioridad:

**17.05.2010 IN CH13772010**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.06.2019**

73 Titular/es:

**INCOZEN THERAPEUTICS PVT. LTD. (50.0%)  
 "Spectrum" Discovery Zone SP Biotech Park  
 Phase I Shameerpet  
 Hyderabad 500 078, IN y  
 RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MUTHUPPALANIAPPAN, MEYYAPPAN;  
 VISWANADHA, SRIKANT;  
 BABU, GOVINDARAJULU y  
 VAKKALANKA, SWAROOP K. V. S.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 715 611 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos novedosos de 3H-imidazo[4,5-b]piridina-3,5-disustituida y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina 3,5-disustituida como moduladores de proteína cinasas

5

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de la India N.º1377/CHE/2010 con fecha del 17 de mayo de 2010, que se incorpora por la presente como referencia.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

10

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de fórmula I como moduladores de proteína cinasa, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos de tratamiento, prevención y/o mejoría con ellos de enfermedades o trastornos mediados por cinasas.

**15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

En el pasado reciente se ha dedicado una inmensa investigación al descubrimiento y la comprensión de la estructura y funciones de las enzimas y biomoléculas asociadas con diversas enfermedades. Una clase importante de dichas enzimas que ha sido objeto de una extensa investigación es la proteína cinasa.

20

En general, las proteína cinasas representan un conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas, que tienen estructuras y funciones catalíticas conservadas. Estas enzimas modifican las proteínas mediante la adición química de grupos fosfato (fosforilación). La fosforilación implica la retirada de un grupo fosfato del ATP y su unión covalente a aminoácidos que tienen un grupo hidroxilo libre, tales como serina, treonina o tirosina. La fosforilación habitualmente produce un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) alterando la actividad enzimática, la localización celular o la asociación con otras proteínas. Hasta el 30 % de todas las proteínas pueden ser modificadas por la actividad cinasa.

25

Esta clase de proteínas se clasifican en subconjuntos dependiendo del sustrato sobre el que actúan, tales como tirosina cinasa, serina/treonina cinasa, histidina cinasa y similares. Estas proteínas también pueden clasificarse, basándose en su localización, en tirosina cinasas receptoras (RTK) o tirosina cinasas no receptoras.

30

Las tirosina cinasas receptoras (RTK) tienen una parte extracelular, un dominio transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosina cinasas no receptoras son completamente intracelulares. La transducción de señales mediada por tirosina cinasa receptora suele iniciarse mediante una interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguida de la dimerización del receptor, la estimulación de la actividad de la proteína tirosina cinasa intrínseca y la fosforilación de los residuos de aminoácidos. El consiguiente cambio conformacional conduce a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática y facilita una gran cantidad de respuestas tales como división celular, diferenciación, efectos metabólicos y cambios en el microentorno extracelular.

35

40

En la actualidad, se han identificado al menos veinte (20) subfamilias RTK distintas. Una subfamilia de las RTK se designa como la subfamilia Met (c-Met, Ron y Sea). Para una discusión detallada de las proteínas cinasas, véase Plowman y col., DN&P 7(6): 334-339, 1994, Blume- Jensen, P. y col., Nature 2001, 411(6835): 355-365 y Manning, G. y col., Science. 2002, 298(5600): 1912- 1934.

45

Las cinasas también se han clasificado basándose en la vía o las enfermedades en las que están implicadas (visite: [www.reactionbiology.com/pages/kinase.htm](http://www.reactionbiology.com/pages/kinase.htm)). Se ha identificado c-Met como implicada en la oncogénesis.

Las proteína cinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la fosforilación de proteínas (o sustratos), modulando de este modo las actividades celulares del sustrato en diversos contextos biológicos. Se sabe que las proteína cinasas controlan una amplia variedad de procesos biológicos, tales como el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celulares, la formación de órganos y la morfogénesis, la neovascularización, la reparación y la regeneración de tejidos. Además de sus funciones en los tejidos/órganos normales, muchas proteína cinasas también desempeñan funciones especializadas en multitud de enfermedades humanas, incluyendo cáncer. Un subconjunto de proteína cinasas (también conocidas como proteína cinasas oncógenas), cuando se desregulan, pueden causar la formación y el crecimiento de tumores y contribuir al mantenimiento y la progresión de los tumores (Blume-Jensen P y col, Nature 2001, 411(6835): 355-365). Hasta ahora, las proteína cinasas oncógenas representan uno de los grupos más grandes y atractivos de proteínas para la intervención terapéutica y el desarrollo de fármacos.

55

60

Se ha descubierto que las proteína cinasas tanto receptoras como no receptoras son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de molécula pequeña debido a su impacto sobre la fisiología y la señalización celulares. Por lo tanto, la desregulación de la actividad de la proteína cinasa causa respuestas celulares alteradas incluyendo el crecimiento celular incontrolado asociado con el cáncer. Además de las indicaciones oncológicas, la señalización de cinasa alterada está implicada en muchas otras enfermedades patológicas. Estas incluyen, pero sin limitarse a, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y enfermedades degenerativas.

Un número significativo de tirosina cinasas (tanto receptoras como no receptoras) están asociadas con el cáncer (véase Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin. Biochem. 2004, 37(7): 618-35.). Los estudios clínicos sugieren que la sobreexpresión o la desregulación de las tirosina cinasas también pueden tener valor pronóstico. Por ejemplo, los miembros de la familia HER de RTK han estado implicados en cáncer de mama, colorrectal, de cabeza y cuello y de pulmón. La mutación de la tirosina cinasa c-Kit se asocia con una disminución de la supervivencia en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En la leucemia mielógena aguda, la mutación Flt-3 predice una supervivencia libre de enfermedad más corta. La expresión de VEGFR, que es importante para la angiogénesis tumoral, se asocia con una tasa de supervivencia más baja en el cáncer de pulmón. La expresión de la cinasa Tie-1 está correlacionada inversamente con la supervivencia en el cáncer gástrico. La expresión de BCR-Abl es un importante predictor de respuesta en la leucemia mielógena crónica, mientras que la expresión de la tirosina cinasa Src está relacionada con el estadio del cáncer colorrectal.

La modulación (particularmente la inhibición) de la proliferación celular y la angiogénesis, los dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento y la supervivencia del tumor es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos de molécula pequeña (Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024). La terapia antiangiogénica representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la vascularización desregulada, incluyendo arteriopatía coronaria isquémica, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. De manera similar, los agentes antiproliferativos celulares son deseables para ralentizar o inhibir el crecimiento de tumores.

Algunas de las cinasas implicadas en el cáncer son c-Met, receptor RON (*recepteur d'origine nantais*), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (cinasa EGF-R), receptores de Eph, c-Kit y flt-3.

Una serie de moduladores de cinasa de molécula pequeña se han abierto camino en la clínica, que bien actúan selectivamente sobre una o múltiples cinasas. Estos incluyen Gefitinib (AstraZeneca), un inhibidor de la cinasa EGFR; Gleevec (Novartis), un inhibidor doble de c-Kit y Abl cinasa aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y los cánceres de estroma gastrointestinal; Dasatinib (BMS), un inhibidor doble de las tirosina cinasas de las familias BCR/ABL y Src, y Sunitinib (Pfizer), un inhibidor de múltiples cinasas que está dirigido a PDGF-R, VEGF-R, RET, KIT (CD117), CSF-1R y flt-3.

La cinasa, c-Met, es el miembro prototípico de una subfamilia tirosina cinasas receptoras heterodiméricas (RTK) que incluyen Met, Ron y Sea (véase Birchmeier, C. y col., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12): 915-925; Christensen, J. G. y col., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). La expresión de c-Met se produce en una amplia variedad de tipos celulares, incluyendo células epiteliales, endoteliales y mesenquimáticas, donde la activación del receptor induce la migración celular, la invasión, la proliferación y otras actividades biológicas asociadas con el «crecimiento celular invasivo». Como tal, la transducción de señales a través de la activación del receptor c-Met es responsable de muchas de las características de las células tumorales.

El único ligando endógeno de alta afinidad para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF). La unión de HGF a c-Met induce la activación del receptor a través de la autofosforilación, lo que da como resultado un aumento de la señalización dependiente del receptor, lo que promueve el crecimiento y la invasión celulares. Tanto el c-Met como el HGF se expresan ampliamente en una variedad de órganos, pero su expresión normalmente está confinada a células de origen epitelial y mesenquimático. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-HGF o los antagonistas de HGF inhiben la metástasis tumoral *in vivo* (véase Maulik y col Cytokine & Growth Factor Reviews 2002, 13, 41-59). Las funciones biológicas de c-Met (o vía de señalización de c-Met) en tejidos normales y tumores malignos humanos tales como el cáncer han sido bien documentadas (Christensen, J.G. y col., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. y col., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6): 284-292).

La progresión del crecimiento tumoral implica el reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos en el tumor, así como la invasión, adhesión y proliferación de células malignas. La sobreexpresión de c-Met se ha demostrado en una amplia

variedad de tipos de tumores incluyendo de mama, colon, riñón, pulmón, leucemia mieloide de células escamosas, hemangiomas, melanomas, astrocitomas y glioblastomas. Además, se han identificado mutaciones activadoras en el dominio cinasa de c-Met en el papiloma renal hereditario y esporádico y en el carcinoma de células escamosas. Véase Maulik y col Cytokine & growth Factor reviews 2002, 13, 41-59; Longati y col Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; 5 Funakoshi y col Clinica Chimica Acta 2003 1-23. Por lo tanto, la modulación de c-Met ofrece una oportunidad atractiva para atacar procesos oncógenos clave, limitando de este modo la proliferación, la supervivencia y la metástasis celulares.

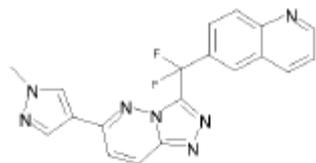
La vía de c-Met desregulada está relacionada con la formación, el crecimiento, el mantenimiento y la progresión del tumor (Birchmeier, C. y col., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4(12): 915-925; Boccaccio, C. y col., Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8): 637-645; Christensen, J.G. y col., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). HGF y/o c-Met se sobreexpresan en partes significativas de la mayoría de los cánceres humanos, y a menudo se asocian con malos resultados clínicos, tales como enfermedad más agresiva, progresión de la enfermedad, metástasis tumoral y supervivencia del paciente acortada. Además, los pacientes con altos niveles de proteínas HGF/c-Met son más resistentes a la quimioterapia y 15 la radioterapia. Además de la expresión anómala de HGF/c-Met, el receptor c-Met también puede activarse en pacientes con cáncer a través de mutaciones genéticas (tanto de línea germinal como somáticas) y amplificación génica. Aunque la amplificación génica y las mutaciones son las alteraciones genéticas más comunes que han sido notificadas en pacientes, el receptor también puede activarse mediante deleciones, truncamientos y reordenación de genes, así como un procesamiento anómalo del receptor y mecanismos reguladores negativos defectuosos.

20 Los diversos tipos de cáncer en los que está implicado c-Met incluyen, pero sin limitarse a, carcinomas (por ejemplo, de vejiga, mama, cuello uterino, colangiocarcinoma, colorrectal, esofágico, gástrico, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, nasofaríngeo, ovario, páncreas, próstata, tiroides); sarcomas musculoesqueléticos (por ejemplo, osteosarcoma, sarcoma sinovial, rhabdomyosarcoma); sarcomas de tejido blando (por ejemplo, MFH/fibrosarcoma, 25 leiomiomasarcoma, sarcoma de Kaposi); tumores malignos hematopoyéticos (por ejemplo, mieloma múltiple, linfomas, leucemia de linfocitos T en adultos, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica); y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma y tumor de Wilm ([www.vai.org/met/](http://www.vai.org/met/)); Christensen, J.G. Y col., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). Los inhibidores del met también pueden ser útiles en entornos de terapia preventiva y adyuvante. Además, ciertos cánceres (por ejemplo, carcinoma papilar de células renales y algunos 30 cánceres gástricos y de pulmón) pueden tratarse con inhibidores de c-Met, ya que se cree que están impulsados por mutación/alteración genética de c-Met y son dependientes de c-Met para el crecimiento y la supervivencia. Se espera que estos cánceres sean sensibles al tratamiento.

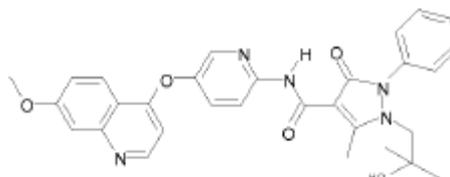
La noción de que c-Met activado contribuye a la formación y progresión de tumores y, por lo tanto, podría ser una 35 diana potencial para una intervención eficaz contra el cáncer ha sido validada adicionalmente por numerosos estudios preclínicos (Birchmeier, C. y col., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. Y col., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. y col., Trends in Mol. Med. 2005; 11(6): 284-292). Por ejemplo, estudios han demostrado que el gen de fusión tpr-met, la sobreexpresión de c-Met y las mutaciones activadas de c-Met causaron la transformación oncogénica de diversas líneas celulares modelo y dieron como resultado la formación de tumores y la 40 metástasis en ratones. A la inversa, se han demostrado actividades antitumorales y antimetástasis significativas *in vitro* e *in vivo* con agentes que alteran y/o bloquean específicamente la señalización de HGF/c-Met. Esos agentes incluyen anticuerpos anti-HGF y anti-c-Met, antagonistas peptídicos de HGF, receptor señuelo c-Met, antagonistas peptídicos de c-Met, mutaciones dominantes negativas de c-Met, oligonucleótidos antisentido y ribozimas específicos de c-Met, e inhibidores de cinasa c-Met de molécula pequeña selectivos (Christensen, J.G. Y col., Cancer Lett. 2005, 45 225(1): 1-26). Además de su papel establecido en el cáncer, la señalización anómala de HGF/c-Met también está implicada en aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis y regeneración renal, hepatopatías, trastornos alérgicos, trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares y afecciones asociadas con trasplante de órganos. Véase Ma, H. y col., Atherosclerosis. 2002, 164(1): 79-87; Crestani, B. y col., Lab. Invest. 2002, 82(8): 1015-1022; Sequera-Flores, A.A. y col., Rev. Gastroenterol. Mex. 2004, 69(4)243- 50 250; Morishita, R. y col., Curr. Gene Ther. 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. y col., Endocr. J. 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. y col., Kidney Int. 2001, 59(6): 2023-2038; Balkovetz, D.F. y col., Int. Rev. Cytol. 1999, 186: 225-250; Miyazawa, T. y col., J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18(4)345-348; Koch, A.E. y col., Arthritis Rheum. 1996, 39(9): 1566-1575; Futamatsu, H. y col., Circ. Res. 2005, 96(8)823- 830; Eguchi, S. y col., Clin. Transplant. 1999, 13(6)536-544.

55 c-Met es, por lo tanto, una diana atractiva desde una perspectiva clínica principalmente debido a su localización aguas arriba que ayuda en la detección temprana y limita la metástasis y las implicaciones en el crecimiento y las metástasis de la mayoría de tipos de cáncer. Estas observaciones sugieren que los inhibidores de cinasa c-Met serían un tratamiento eficaz para los tumores impulsados por c-Met, y también impedirían la progresión adicional de 60 micrometástasis diseminadas.

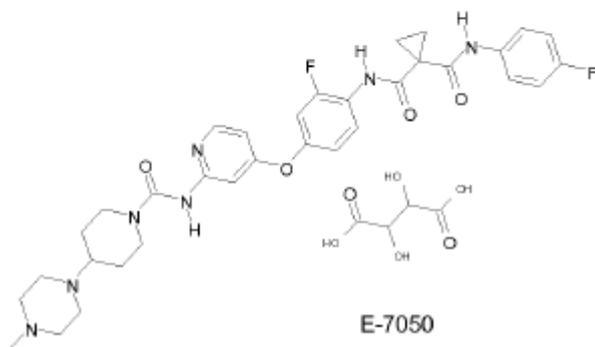
Se ha descubierto una familia de compuestos novedosos que exhiben capacidad moduladora de c-Met y tienen un efecto de mejora contra trastornos relacionados con la actividad anómala de c-Met tales como JNJ-38877605 de Johnson & Johnson, AMG-458 de Amgen, E-7050 de Eisai y PF-04217903 de Pfizer. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de ellos se ha usado en un estudio clínico.



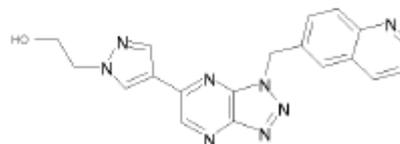
JNJ-38877605



AMG-458



E-7050



PF-04217903

Más recientemente, Dussault y col., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(2), 221-229, han proporcionado información adicional acerca de una tirosina cinasa receptora, concretamente, RON (*recepteur d'origine nantais*) que está estrechamente relacionado con c-Met. Ambos receptores c-MET y RON tras la activación pueden inducir la migración, la invasión, la proliferación y la supervivencia celulares. Además, ambos poseen actividad oncogénica *in vitro* y *in vivo* y, a menudo, están desregulados en cánceres humanos.

15 Aunque c-Met es ahora una diana bien aceptada para el tratamiento antineoplásico, se sabe menos sobre el papel de RON en el cáncer. A pesar de sus atributos comunes, c-Met y RON se activan mediante diferentes mecanismos en las células cancerosas. Debido a una homología significativa entre las dos RTK, algunos inhibidores de cinasa de molécula pequeña de c-Met tienen actividad inhibitoria sobre RON, lo que sugiere que ambos receptores podrían estar implicados en la progresión del cáncer. La revisión (Dussault y col., citada anteriormente) analiza la relevancia de la desregulación de tanto c-Met como RON en los cánceres humanos y el progreso logrado en la identificación de inhibidores de cinasa de molécula pequeña que pueden bloquear la actividad de estas dianas *in vitro* y en modelos animales. Uno de los compuestos analizados en la revisión, AMG-458, inhibió c-Met y RON con  $CI_{50}$  de 4 y 9 nM, respectivamente.

25 Diversos grupos de investigación en todo el mundo, tales como Amgen, Arquel, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Exelixis, Eisai, Incyte, MethylGene, Pfizer, SGX Pharma, SmithKline Beecham, Schering, Vertex, Xcovery, Novartis y otros han estado trabajando en el direccionamiento a dianas cinasa individuales, dobles o múltiples.

La bibliografía de patentes que pertenece a algunos de estos solicitantes incluye las siguientes patentes y/o solicitudes de patente US 7.446.199;US 7.470.693;US 7.459.562;US 7.439.246;US 7.432.373;US 7.348.325;US 7.173.031;US 7.314.885;US 7.169.800;US 20100105656,US20090012076;US20080312232;US20080161305;US20070244116;US20070225307;US20070054928;US20070179130;US20070254868;US20070191369;US20060173055;US20060135537;US20050148574;US20050137201;US20050101650;WO2009002806;WO2008088881;WO2008051805;WO2008102870;WO2008078085;WO2008060866;WO200854702;WO2008036272;WO2007111904;WO2007064797;WO2006052913;WO2006021881;WO2006021886;WO2006021884;WO2006108059;WO2006014325;WO2006052913;WO200507891;WO2005030140;

WO2005040345;WO2005028475;WO2005016920;WO2011/079804;WO2005004607;WO2007132308;WO2010017870;WO2008145843;WO2008145839;WO2005075478;EP0470543;US2008119496;EP0400974;WO8304254;WO2006128692;WO2011018454;WO2011020861.

- 5 Recientes solicitudes de patente PCT, a saber, WO2009058728, WO2009058729, WO2009058730yWO2009058739, todas asignadas a Schering Corporation, divulgan una serie de compuestos de tiazol carboxamida como inhibidores de proteína cinasa y más específicamente para inhibir las cinasas Aurora, MEK1 y/o CDK2.
- 10 Una revisión adicional y la divulgación bibliográfica sobre moléculas de proteína cinasa han sido proporcionadas por Isabelle Dussault y col. (véase *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9, 221-229), Ted L. Underiner y col., (véase *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 7-27) y Stephen Claridge y col (véase *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2793-2798). También Booth y col, que describe la síntesis de 5-aminoimidazol-4-carbaldehídos 1-sustituidos y 8-amino-1-(2-fluorobencil)imidazo [4',5':5,6]pirido[2,3-d ]pirimidina (véase Synthesus, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, DE, n° 16, 1 de enero de 2001, págs. 2393-2396) Todas estas patentes y/o solicitudes de patente y las divulgaciones bibliográficas se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

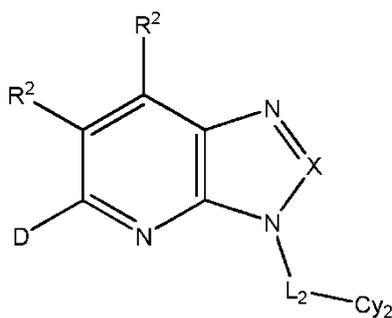
A pesar de los avances realizados en el área de las cinasas y, en particular, el papel que desempeñan las vías de c-met, RON, EGFR o KDR en las enfermedades humanas, quedan desafíos en términos de las complejidades de la diana implicada, la estructura proteica de las cinasas, problemas de especificidad para diversos inhibidores de cinasa, efectos secundarios y beneficios clínicos deseados esperados de los inhibidores de molécula pequeña. Por consiguiente, todavía existe una necesidad no satisfecha y extrema de compuestos de molécula pequeña que tengan especificidad hacia uno, dos o múltiples inhibidores de cinasa para regular y/o modular la transducción de cinasas, particularmente c-Met, RON, EGFR o KDR para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a acontecimientos mediados por cinasas.

La vía de c-Met juega un papel importante en las enfermedades humanas descritas anteriormente, incluyendo el cáncer. No hay inhibidores o antagonistas de c-Met que estén disponibles actualmente para tratar estos trastornos humanos que se caracterizan por una señalización anómala de HGF/c-Met. Por lo tanto, existe una clara necesidad médica insatisfecha de compuestos que inhiban c-Met y otras cinasas. Los compuestos, composiciones y procedimientos farmacéuticos proporcionados en el presente documento ayudan a satisfacer esta necesidad.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos útiles como moduladores de proteína cinasa y en particular como inhibidores de c-Met.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula (IA-1):



(IA-1)

o un tautómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), profármaco (por ejemplo, éster), o N-óxido del mismo, donde

D es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir, sustituido por de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir o - CONR<sup>x</sup>Y;

Cada aparición de  $R^x$  y  $R^y$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de  $R^x$  y  $R^y$  que están directamente unidos a un átomo común pueden unirse para formar (i) un grupo oxo (C=O), tio (C=S) o imino (C=NR') (donde R' es H o alquilo) o (ii) un anillo de 3-14 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S;

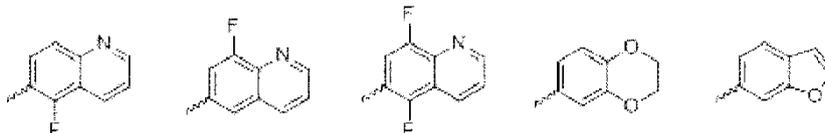
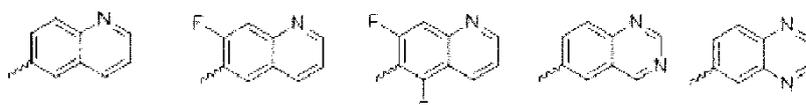
10 cada aparición de  $R^2$  es hidrógeno

$L_2$  es  $-CR^aR^b-$ .

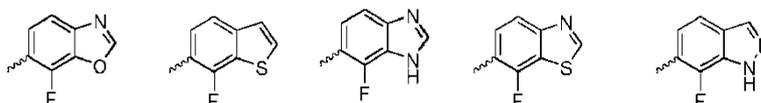
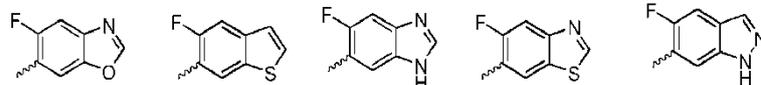
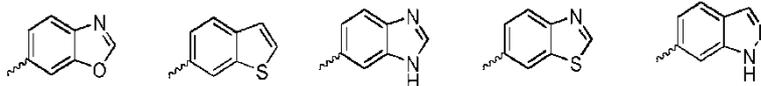
X es N;

$Cy^2$  es

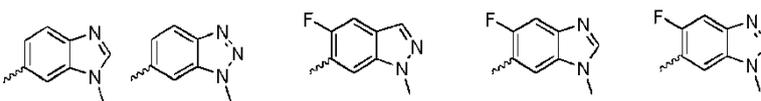
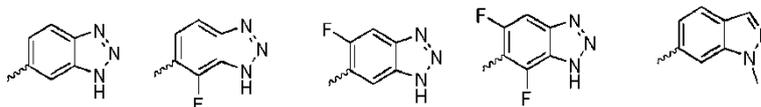
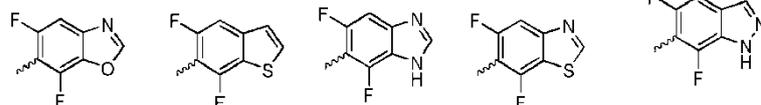
15



20



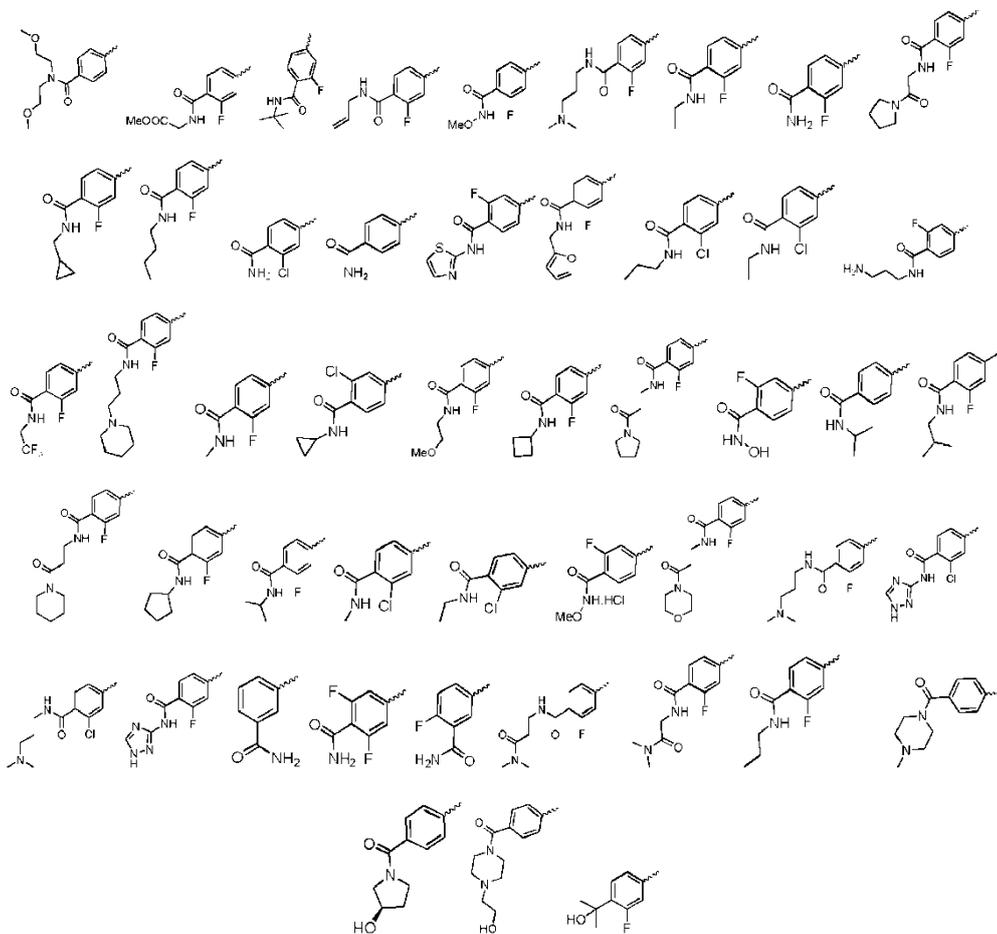
25



30

cada aparición de  $R^a$  y  $R^b$  puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o sin sustituir, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o sin sustituir, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o sin sustituir, cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo  $C_{3-6}$  sustituido o sin sustituir, y cicloalqueno  $C_{3-6}$  sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes  $R^a$  y/o  $R^b$  están unidos directamente a un átomo común, pueden





5

10

Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde X es N.

15 Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde cada R<sup>2</sup> es H;

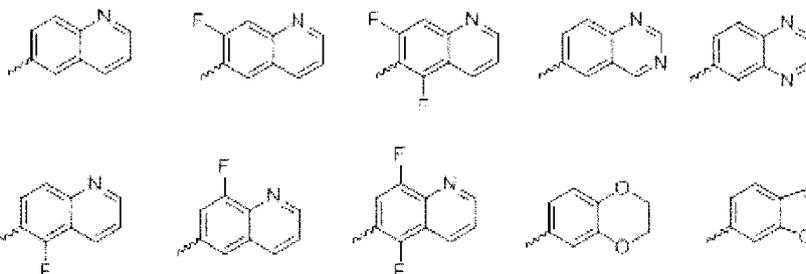
Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde L<sub>2</sub> es -CR<sup>a</sup>CR<sup>b</sup>-.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

20

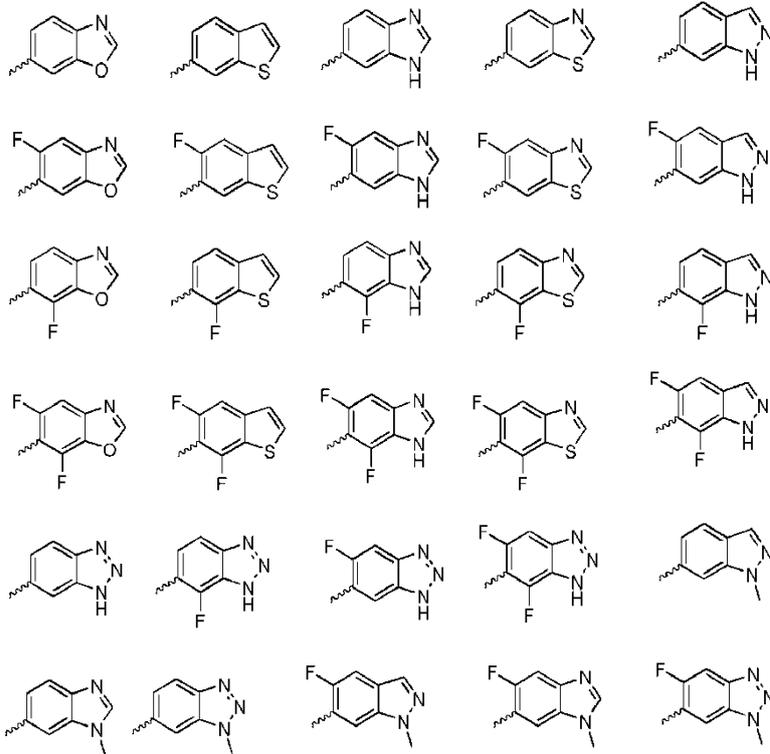
Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)-.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde Cy<sup>2</sup> se selecciona de entre



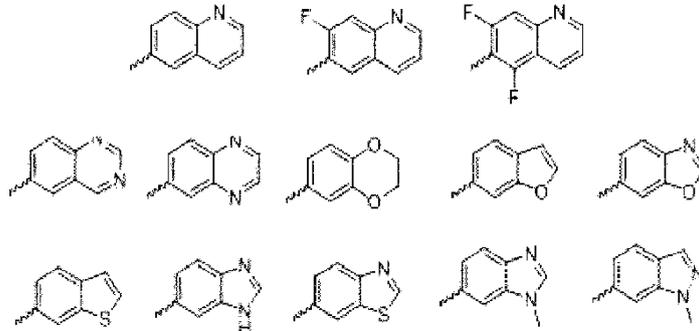
25

5



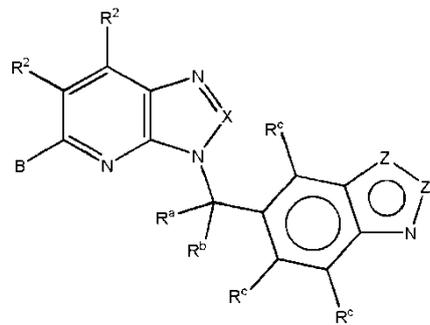
Más preferido es un compuesto de fórmula (IA-1), donde Cy<sup>2</sup> se selecciona de entre

15



20

Aún otra realización es un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

o un tautómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), profármaco (por ejemplo, éster), o N-óxido del mismo, donde

5 B es  $Cy_1$ ,

$Cy_1$  es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir, sustituido por de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir o  $-CONR^X R^Y$ ;

X es N

10  $R^2$  es hidrógeno

$R^a$  y  $R^b$ , ubicados entre los dos grupos bicíclicos, se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno y alquilo ( $C_{1-6}$ ) sustituido o sin sustituir, o ambos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 6 miembros saturado que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O,  $NR^e$  y S;

15  $R^e$  se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ( $=O$ ), tio ( $=S$ ), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquenalalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^x R^y$ ,  $-C(O)ONR^x R^y$ ,  $-NR^y R^z$ ,  $-NR^x CONR^y R^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2 R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^x C(O)OR^y$ ,  $-NR^x R^y$ ,  $-NR^x C(O)R^y$ ,  $-NR^x C(S)R^y$ ,  $-NR^x C(S)NR^y R^z$ ,  $-SONR^x R^y$ ,  $-SO_2 NR^x R^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^x C(O)NR^y R^z$ ,  $-OR^x C(O)OR^y$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^x R^y$ ,  $-R^x NR^y C(O)R^z$ ,  $-R^x OR^y$ ,  $-R^x C(O)OR^y$ ,  $-R^x C(O)NR^y R^z$ ,  $-R^x C(O)R^x$ ,  $-R^x OC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2 R^x$  y  $-ONO_2$ ;

20 sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^x R^y$ ,  $-C(O)ONR^x R^y$ ,  $-NR^y R^z$ ,  $-NR^x CONR^y R^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2 R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^x C(O)OR^y$ ,  $-NR^x R^y$ ,  $-NR^x C(O)R^y$ ,  $-NR^x C(S)R^y$ ,  $-NR^x C(S)NR^y R^z$ ,  $-SONR^x R^y$ ,  $-SO_2 NR^x R^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^x C(O)NR^y R^z$ ,  $-OR^x C(O)OR^y$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^x R^y$ ,  $-R^x NR^y C(O)R^z$ ,  $-R^x OR^y$ ,  $-R^x C(O)OR^y$ ,  $-R^x C(O)NR^y R^z$ ,  $-R^x C(O)R^x$ ,  $-R^x OC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2 R^x$  y  $-ONO_2$ ;

25 cada aparición de  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  es independientemente hidrógeno, amino sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquenalalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  que están directamente unidos a un átomo común pueden unirse para formar (i) un grupo oxo ( $C=O$ ), tio ( $C=S$ ) o imino ( $C=NR'$ ) (donde  $R'$  es H o alquilo) o (ii) anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O,  $NR'$  (donde  $R'$  es H o alquilo) o S;

30 sustituir y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  que están directamente unidos a un átomo común pueden unirse para formar (i) un grupo oxo ( $C=O$ ), tio ( $C=S$ ) o imino ( $C=NR'$ ) (donde  $R'$  es H o alquilo) o (ii) anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O,  $NR'$  (donde  $R'$  es H o alquilo) o S;

35 Z se selecciona de entre  $CR^c$ , S, O,  $NR^c$ ,  $R^c C=CR^c$ ,  $-N=CR^c$  y  $-R^c C=N$ ;

$Z_1$  se selecciona de entre N,  $NR^c$  y  $CR^c$ ;

$R^c$  está ausente o se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo y halógeno;

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV) donde X es N.

40

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde cada aparición de  $R^2$  es H.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  es hidrógeno.

45 Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde  $R^a$  metilo y  $R^b$  es hidrógeno.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde  $R^a$  es flúor y  $R^b$  es hidrógeno.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde  $R^a$  y  $R^b$  son ambos flúor.

50

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es  $CR^c$ , N, S, O,  $HC=CH$  o  $-N=CH$ .

55 Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde  $Z_1$  es CH o N.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es  $-HC=CH$ -,  $-S$ - o  $-O$ - y  $Z_1$  es CH.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es  $-HC=CH$ - y  $Z_1$  es CH.

60

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es -S- y Z<sub>1</sub> es CH.

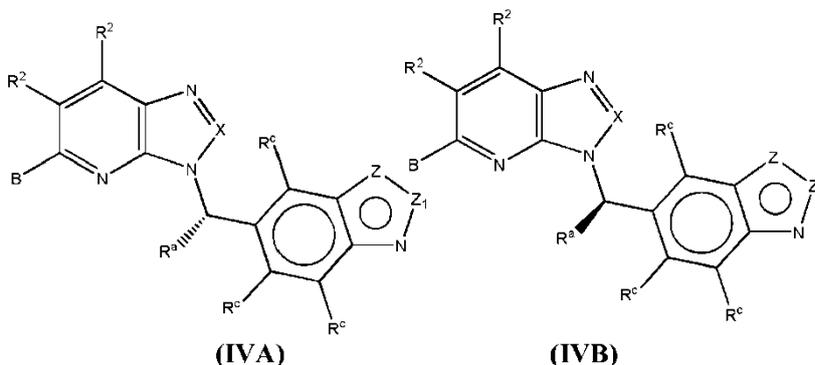
Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es -O- y Z<sub>1</sub> es CH.

5 Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde Z es -CH- y Z<sub>1</sub> es NH.

Más preferido es un compuesto de fórmula (IV), donde cada aparición de R<sup>c</sup> es hidrógeno o flúor.

En una realización, en el compuesto de fórmula (IV), (a) el anillo bicíclico que contiene los átomos de anillo Z y Z<sub>1</sub> es quinolina, benzo[d]tiazol-6-ilo, o un N-óxido de los mismos, que está opcionalmente sustituido por uno o dos halógenos (por ejemplo, F), (b) R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y cada R<sup>c</sup> son hidrógeno, (c) cada R<sup>2</sup> es hidrógeno, y (d) B es fenilo sustituido,

Aún otra realización es un compuesto de fórmula (IVA) o (IVB):



15

o un tautómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), profármaco (por ejemplo, éster), o N-óxido del mismo, donde R<sup>a</sup> es halógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo);

20

y todas las demás variables son las mismas que se han descrito anteriormente en el presente documento.

En una realización, el anillo bicíclico que contiene los átomos de anillo Z y Z<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (IVA) es quinolina o un N-óxido de la misma, que está opcionalmente sustituido por uno o dos halógenos (por ejemplo, F).

25

En una realización, el anillo bicíclico que contiene los átomos de anillo Z y Z<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (IVB) es quinolina o un N-óxido de la misma, que está opcionalmente sustituido por uno o dos halógenos (por ejemplo, F).

En una realización, el anillo bicíclico que contiene los átomos de anillo Z y Z<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (IVA) es benzo[d]tiazol-6-ilo o un N-óxido del mismo, que está opcionalmente sustituido por uno o dos halógenos (por ejemplo, F).

30

En una realización, el anillo bicíclico que contiene los átomos de anillo Z y Z<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (IVB) es benzo[d]tiazol-6-ilo o un N-óxido del mismo, que está opcionalmente sustituido por uno o dos halógenos (por ejemplo, F).

35

En una realización preferida, B en el compuesto (IVA) o (IVB) es fenilo sustituido,

En una realización preferida, cada R<sup>2</sup> es hidrógeno.

40

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los que se especifican a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos 10, 11, 17-19, 160, 166 y 213 no están cubiertos por las reivindicaciones y no forman parte de la invención.

- 45
1. 6-((5-(4-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
  2. 6-((5-(3-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
  3. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído
  4. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol

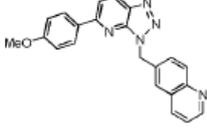
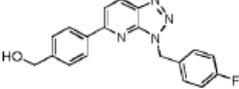
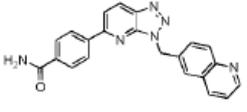
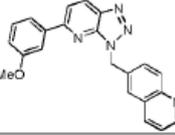
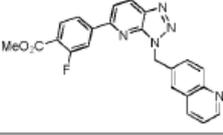
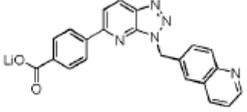
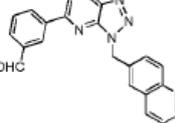
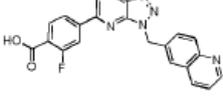
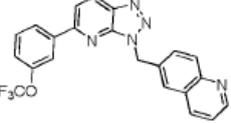
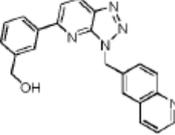
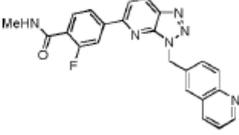
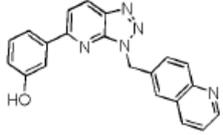
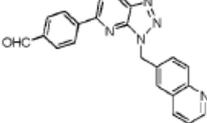
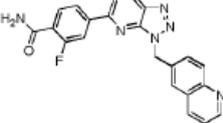
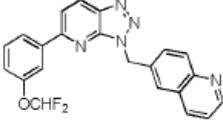
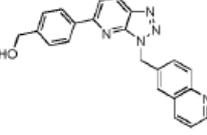
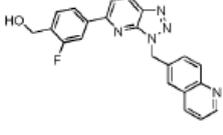
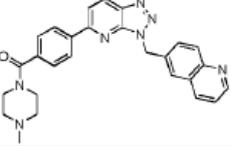
5. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído
6. (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol
7. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo
8. ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico
9. N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
10. 4-(3-(4-fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído
11. (4-(3-(4-fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol
12. 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo
13. ácido 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico
14. 2-fluoro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
15. 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
16. (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol
17. 4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoato de metilo
18. ácido 4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico
19. 4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida
20. N-(2-hidroxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
21. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
22. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de litio
23. 6-((5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
24. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol
25. 6-((5-(3-(difluorometoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
26. (4-metilpiperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
27. N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
28. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida
29. 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
30. clorhidrato de N(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
31. N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
32. clorhidrato de (S)-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
33. (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
34. clorhidrato de (R)-(3-hidoxipirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
35. N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
36. N-(2-morfolinoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
37. N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
38. (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
39. N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
40. clorhidrato de N,N-Bis(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
41. clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol
42. 6-((5-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
43. N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
44. 2-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
45. N-ciclohexil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
46. N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
47. 2-fluoro-N-(piridin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
48. N-bencil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
49. 2-fluoro-N,N-dimetil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
50. 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acetato de metilo.
51. ácido 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acético
52. 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida
53. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo
54. ácido 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico
55. N-metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
56. 6-((5-(3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
57. 3-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenilamino)propanoato de metilo
58. ácido 3-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenilamino)propanoico
59. clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
60. N-terc-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
61. N-alil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
62. 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
63. (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)acetamida

64. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina  
65. 6-((5-(3,4-dimetoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
66. 6-((5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
67. 6-((5-(4-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
5 68. 6-((5-(2-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
69. (3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)acetamida  
70. 6-((5-(3-(2,2,2-trifluorometoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
71. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina  
72. N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
10 73. clorhidrato de N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
74. clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
75. 6-((5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
76. N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
77. N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
15 78. 2-fluoro-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
79. 6-((5-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
80. 6-((5-(3-fluoro-4-isobutoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
81. 3-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina  
82. 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
20 83. ácido 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
84. 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
85. 6-((5-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
86. 6-((5-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
87. 2-fluoro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
25 88. 1-óxido de 6-((5-(4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
89. clorhidrato de N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
90. N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
91. N-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
92. 2-fluoro-N-(furan-2-ilmetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
30 93. 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida  
94. 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
95. N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzenosulfonamida  
96. N,N-dimetil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina  
97. 2-fluoro-N-isobutil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
35 98. N-ciclopentil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
99. 2-fluoro-N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
100. 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
101. ácido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
102. 2-cloro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
40 103. 2-fluoro-N-metil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
104. N-ciclobutil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
105. 2-fluoro-N-propil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
106. N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
107. N-etil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
45 108. 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
109. 2-cloro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
110. clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
111. 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida  
112. N-(3-aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
50 113. 2-cloro-N-ciclopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
114. 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
115. 2-fluoro-N-hidroxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
116. N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
117. 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
55 118. 1-etil-3-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)urea  
119. 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
120. 2-fluoro-N-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
121. diclorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
60 122. 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida

123. clorhidrato de 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 124. 2-fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 125. diclorhidrato de N-(3-aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 126. diclorhidrato de 2-cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 127. clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 128. 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 129. ácido 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 10 130. 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 131. 2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 132. ácido 2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 133. 2-cloro-N-etil-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 134. 2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 15 135. 2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 136. ácido 2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 137. 2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 138. 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 139. clorhidrato de 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 20 140. clorhidrato de 2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 141. clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 142. 2-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 143. 6-((5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 144. 6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 25 145. 6-((5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 146. 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
 147. 6-((5-(1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 148. 6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 149. 6-((5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 30 150. 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
 151. 2-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-ilamino)etanol  
 152. 6-((5-(1H-imidazol-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 153. 6-((5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 154. 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo  
 35 155. ácido 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-piran-1-il)acético  
 156. 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo  
 157. 6-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 158. (R)-1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol  
 40 159. 3-(4-fluorobencil)-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina  
 160. 3-(4-fluorobencil)-5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina  
 161. 2-(4-(3-(4-fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
 162. 6-(1-(5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)etil)quinolina  
 163. 6-(1-(5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)etil)quinolina  
 45 164. 2-(4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
 165. 2-(4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
 166. 4-(4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo  
 167. clorhidrato de 3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina  
 50 168. 6-((5-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 169. 6-((5-(1H-indol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 170. 6-((5-(1H-indol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 171. 6-((5-(2-cloropiridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 172. 6-((5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 55 173. 6-((5-(piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 174. (S)-6-((5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 175. clorhidrato de (S)-6-((5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 176. clorhidrato de 4-(2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina  
 177. 6-((5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 60 178. 1-óxido de 6-((5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

179. 6-((5-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
180. 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirimidin-2-amina  
181. 3-etil-6-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo  
182. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofeno-2-carbaldehído  
5 183. 6-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
184. 6-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
185. 6-((5-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
186. 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina  
187. 6-((5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
10 188. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metanol  
189. 6-(2-(5-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)quinolina  
190. 2-(4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol  
191. 6-((5-(3-etil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
15 192. 6-(2-(5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)quinolina  
193. 6-((5-(4-metiltiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
194. 6-((5-(5-metiltiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
195. 4-(5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)morfolina  
196. 6-((5-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
20 197. 6-((5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
198. 6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
199. 6-((5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
200. 1-(pirrolidin-1-il)-2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanona  
201. 6-((5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
25 202. N-fenil-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina  
203. 6-(5-fenoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
204. 2-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
205. ácido 2-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
206. 2-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
30 207. 2-cloro-4-(3-(5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
208. 1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona  
209. 2-(1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etilideno)hidrazinacarboxamida  
210. 4-(3-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-clorobenzamida  
211. 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)propan-2-ol  
35 212. 2-cloro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
213. 3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina  
214. (±)2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
215. 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
216. oxima de 1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona  
40 217. O-metiloxima de 1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona  
218. N'-(1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etilideno)acetohidrazida  
219. 6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
220. N'-(1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etilideno)isonicotinohidrazida  
221. (-) 2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
45 222. (+) 2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
223. 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)benzamida  
224. 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
225. clorhidrato de 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
226. 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
50 227. 6-((5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

**TABLA 1**

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex 1		Ex 11		Ex 21	
Ex 2		Ex 12		Ex 22	
Ex 3		Ex 13		Ex 23	
Ex 4		Ex 14		Ex 24	
Ex 5		Ex 15		Ex 25	
Ex 6		Ex 16		Ex:26	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex 7		Ex 17		Ex 27	
Ex 8		Ex 18		Ex 28	
Ex 9		Ex 19		Ex 29	
Ex 10		Ex 20		Ex 30	
Ex 31		Ex 41		Ex 51	
Ex 32		Ex 42		Ex 52	
Ex 33		Ex 43		Ex 53	
Ex 34		Ex 44		Ex 54	
Ex 35		Ex 45		Ex 55	
Ex 36		Ex 46		Ex 56	
Ex 37		Ex 47		Ex 57	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex 38		Ex 48		Ex 58	
Ex 39		Ex 49		Ex 59	
Ex 40		Ex 50		Ex 60	
Ex 61		Ex 71		Ex 81	
Ex 62		Ex 72		Ex 82	
Ex 63		Ex 73		Ex 83	
Ex 64		Ex 74		Ex 84	
Ex 65		Ex 75		Ex 85	
Ex 66		Ex 76		Ex 86	
Ex 67		Ex 77		Ex 87	
Ex 68		Ex 78		Ex 88	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex 69		Ex 79		Ex 89	
Ex 70		Ex 80		Ex 90	
Ex 91		Ex 101		Ex 111	
Ex 92		Ex 102		Ex 112	
Ex 93		Ex 103		Ex 113	
Ex 94		Ex 104		Ex 114	
Ex 95		Ex 105		Ex 115	
Ex 96		Ex 106		Ex 116	
Ex 97		Ex 107		Ex 117	
Ex 98		Ex 108		Ex 118	

ES 2 715 611 T3

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex 99		Ex 109		Ex 119	
Ex 100		Ex 110		Ex 120	
Ex 121		Ex 131		Ex 141	
Ex 122		Ex 132		Ex 142	
Ex 123		Ex 133		Ex 143	
Ex 124		Ex 134		Ex 144	
Ex 125		Ex 135		Ex 145	
Ex 126		Ex 136		Ex 146	
Ex 127		Ex 137		Ex 147	
Ex 128		Ex 138		Ex 148	



Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex160		Ex 170		Ex 180	
Ex 181		Ex 191		Ex 201	
Ex182		Ex 192		Ex 202	
Ex183		Ex 193		Ex 203	
Ex184		Ex 194		Ex 204	
Ex185		Ex 195		Ex 205	
Ex186		Ex 196		Ex 206	
Ex187		Ex 197		Ex 207	
Ex188		Ex 198		Ex 208	
Ex189		Ex 199		Ex 209	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Ex190		Ex 200		Ex 210	
Ex 211		Ex 212		Ex 213	
Ex 214		Ex 215		Ex 216	
Ex 217		Ex 218		Ex 219	
Ex 220		Ex221		Ex 222	
Ex 223		Ex 224		Ex 225	
Ex 226		Ex 227			

Aún otra realización de la presente invención es un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa mediante la modulación de una proteína cinasa (tal como c-Met) administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IA-1), (II), (II-A), (III), (III A), (III B), (IV), (IVA) o (IVB) como se ha definido anteriormente.

Aún otra realización de la presente invención es un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa mediante la modulación de una proteína cinasa (tal como c-Met) administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IA-1), (II), (II-A), (III), (III A), (III B), (IV), (IVA) o (IVB) como se ha definido anteriormente, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente antineoplásico. En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I), (IA), (IA-1), (II), (II-A), (III), (III A), (III B), (IV), (IVA) o (IVB) y ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse para el tratamiento, la prevención y/o la mejoría de enfermedades o trastornos asociados con cinasa c-Met, RON, EGFR o KDR, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer y otras enfermedades o trastornos proliferativos.

Los compuestos de fórmula (I), (IA), (IA-1), (II), (II-A), (III), (III A), (III B), (IV), (IVA) o (IVB) son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- 5 • tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricolinefoma y linfoma de Burkett;
- tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- 10 • tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

15

Debido al papel clave de las proteínas cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que podrían ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que caracterice una proliferación celular anómala, por ejemplo hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o de cirugía vascular, formación de queloides cicatriciales, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

20

- Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, son útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero sin limitarse a, los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones víricas
- 25 (incluyendo, pero sin limitarse a, herpesvirus, virus de la viruela, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero sin limitarse a, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de
- 30 Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, lesión por accidente cerebrovascular y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, hepatopatías inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitarse a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis y artritis),
- 35 rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, nefropatías y dolor oncológico.

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de síntesis celular de RNA y DNA. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitarse a, VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, virus de la viruela, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

40

- Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo ya sea bloqueando el acontecimiento mutágeno iniciador o bloqueando la progresión de células premalignas que ya han sufrido una agresión o inhibiendo la recidiva del tumor. Los compuestos también son útiles para inhibir la angiogénesis tumoral y la metástasis. Una realización de la invención
- 45 es un procedimiento para inhibir la angiogénesis tumoral o la metástasis en un paciente que lo necesita administrando una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la presente invención. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad catalítica de cinasa c-Met.

- 50 Otra realización de la presente invención es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, una enfermedad o trastorno
- 55 renal. El procedimiento incluye administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de trastornos inmunitarios incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis, artrosis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órganos, médula ósea, células madre y

60 otras células y tejidos) rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad

inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis autoinmunitaria y de Hashimoto), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis crónica recidivante, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

- 5 En una realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como inmunosupresores para prevenir los rechazos de injerto de trasplante, el rechazo de trasplantes alogénicos o xenogénicos (órganos, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) y la enfermedad de injerto contra huésped. En otras realizaciones, los rechazos de injerto de trasplante resultan de trasplantes de tejidos u órganos. En realizaciones adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped resulta del trasplante de médula ósea o de células madre. Una realización es
- 10 un procedimiento de prevención o disminución del riesgo de rechazo de injerto de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (órganos, médula ósea, células madre, otras células y tejidos), o enfermedad de injerto contra huésped mediante la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la presente invención.

- Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente)
- 15 con tratamientos antineoplásicos conocidos tales como radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos o antineoplásicos, tales como por ejemplo, aunque sin limitarse a, agentes interactivos de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sea de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de la timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de la tirosina cinasa, tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores del factor de crecimiento, tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2) y también otros
- 20 moduladores de la proteína cinasa.

- 25 Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados antiinflamatorios selectivos inmunitarios (AISI).

- 30 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención (tales como un compuesto que tiene la fórmula **(I)**, **(IA)**, **(IA-1)**, **(II)**, **(II-A)**, **(III)**, **(III A)**, **(IIIB)**, **(IV)**, **(IVA)** o **(IVB)** junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más de los ingredientes activos identificados anteriormente, tales como otros agentes antineoplásicos. En una realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más
- 35 compuestos de fórmula **(I)**, **(IA)**, **(IA-1)**, **(II)**, **(II-A)**, **(III)**, **(III A)**, **(IIIB)**, **(IV)**, **(IVA)** o **(IVB)**.

- Aún otra realización es un procedimiento de tratamiento de leucemia en un paciente que lo necesita administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de colon,
- 40 carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de esófago, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas; cáncer de colangiocarcinoma, tumores de origen mesenquimático, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma,
- 45 xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, mieloma múltiple, linfoma, glioblastoma, astrocitoma, melanoma, mesotelioma, tumor de Wilm, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricolinefoma y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, leucemias mielógenas agudas,
- 50 leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica.

Aún otra realización es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos que tienen la fórmula **(I)**, **(IA)**, **(IA-1)**, **(II)**, **(II-A)**, **(III)**, **(III A)**, **(IIIB)**, **(IV)**, **(IVA)** o **(IVB)** junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

## 55 DESCRIPCIÓN DETALLADA

- Como se usa en el presente documento, se emplearán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. El listado de sustituyentes en la definición es a modo de ejemplo y no debe considerarse que limita los sustituyentes definidos
- 60 en otra parte de la memoria descriptiva.

El término «alquilo» se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo  
5 (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

La expresión alquilo (C<sub>1-4</sub>) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 4 átomos de carbono y la expresión alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.  
10

El término «alqueno» se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

15 La expresión alqueno (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene hasta 4 átomos de carbono.

El término «alquino» se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (con radicales que tienen en el intervalo de 2 hasta 10 átomos de carbono siendo actualmente preferidos) por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo.  
20

La expresión alquino (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que tiene hasta 4 átomos de carbono.  
25

El término «alcoxi» indica un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de estos grupos son -OCH<sub>3</sub> y -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. El término «alcoxi sustituido» se refiere a un grupo alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O- (alquilo sustituido) donde el término «alquilo sustituido» es el mismo que se ha definido anteriormente para «alquilo». Por ejemplo, «alcoxi» se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de los mismos unidos a la estructura parental a través de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi y ciclohexiloxi.  
30

El término «cicloalquilo» indica un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo.  
35

La expresión «cicloalquilo C<sub>3-8</sub>» se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.  
40

El término «cicloalquilalquilo» se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene en el intervalo de 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que después se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.  
45

La expresión «cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub>» se refiere a un grupo cicloalquilalquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

50 El término «cicloalqueno» se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico que contienen en el intervalo de 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término «cicloalquenalquilo» se refiere a un grupo cicloalqueno directamente unido a un grupo alquilo que después se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.  
55

La expresión «cicloalqueno C<sub>3-6</sub>» se refiere a un grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término «arilo» se refiere a radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.  
60

El término «arilalquilo» se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ .

5 La expresión «anillo heterocíclico» se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente hasta diversos  
10 estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término «heterociclilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical  
15 de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término «heterociclilalquilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo  
20 de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-  
25 tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término «heteroarilo» se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono-, bi- o  
30 tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales de «anillo heterocíclico» o «heteroarilo» incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo, isoquinolilo, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxano, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalino, tetrazolo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo,  
35 oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotieno, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromano y isocromano. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o  
40 átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. La expresión «heteroarilo sustituido» también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-) tales como N-óxidos de piridinilo.

El término «heteroarilalquilo» se refiere a un radical de anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido  
45 directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término «heterociclilalquilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo  
50 de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

La expresión «anillo cíclico» se refiere a un anillo cíclico que contiene 3-10 átomos de carbono.

El término «sustituido», a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o  
55 cualquier combinación de los siguientes sustituyentes y pueden ser iguales o diferentes que uno o más que se seleccionan de entre los grupos tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo  
60 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin

- sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, -COOR', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)NR'R", -C(O)ONR'R", -NR'R", -NR'CONR'R", -N(R')SOR", -N(R')SO<sub>2</sub>R", -(=N-N(R')R»), -NR'C(O)OR", -NR'R", -NR'C(O)R", -NR'C(S)R" -NR'C(S)NR'R", -SONR'R", -SO<sub>2</sub>NR'R", -OR', -OR'C(O)NR'R", -OR'C(O)OR", -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -R'NR"C(O)R", -R'OR", -R'C(O)OR", -R'C(O)NR'R", -R'C(O)R", -R'OC(O)R", -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -ONO<sub>2</sub> donde R', R" y R''' en cada uno de los grupos anteriores puede ser hidrógeno, hidrógeno, hidróxido, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), imino (=NR'), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de R', R" y R" se pueden unir para formar un anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que opcionalmente puede incluir heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR<sup>x</sup> o S o forman oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR'). La sustitución o las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente viable.
- 15 El término estable como se usa en el presente documento se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su aislamiento, producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica.

El término «halo», «haluro» o, como alternativa, «halógeno»; significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos «haloalquilo», «haloalqueno», «haloalquino» y «haloalcoxi» incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxi que se sustituyen con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos «fluoroalquilo» y «fluoroalcoxi» incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los cuales el halo es flúor.

- 25 La expresión «grupo protector» o «PG» se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un «grupo protector de amino» es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad del amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un «grupo protector de hidroxilo» se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad del hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y silylo. Un «grupo protector de carboxilo» se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad del carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilyl)etilo, 2-(trimetilsilyl)etoximetilo, -2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo y nitroetilo. Para encontrar una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

El término «estereoisómero» se refiere a compuestos que tienen una composición química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos y los grupos en el espacio. Estos incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos, atropisómeros o isómeros conformacionales.

Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de esta invención. Las mezclas racémicas también se incluyen dentro del alcance de esta invención. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden, por lo tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y procedimientos pretenden incluir todos dichos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de mezclas intermedias incluyen una mezcla de isómeros en una relación de 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 o 22:78. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto el isómero geométrico E como el Z.

El término «tautómeros» se refiere a compuestos que se caracterizan por una interconversión relativamente sencilla de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén cubiertos por esta invención. Los «tautómeros» son isómeros estructuralmente definidos que se interconvierten mediante tautomerización. La

«tautomerización» es una forma de isomerización e incluye tautomerización prototrópica o por desplazamiento de protones, la cual se considera un subconjunto de la química ácido-base. La «tautomerización prototrópica» o «tautomerización por desplazamiento de protones» implica la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente. Donde la tautomerización es posible (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros pentano-2, 4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4 (1H)-ona.

10 Un «grupo o átomo saliente» es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escindirá del material de partida, promoviendo de este modo una reacción en un sitio especificado. Los ejemplos adecuados de dichos grupos, a menos que se especifique lo contrario, son átomos de halógeno y grupos mesiloxi, p-nitrobencensulfoniloxi y tosiloxi.

15 El término «profármaco» se refiere a un compuesto, que es un precursor inactivo de un compuesto, convertido a su forma activa en el cuerpo mediante procesos metabólicos normales. El diseño de profármacos se describe en general en Hardma, y col. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed., págs. 11-16 (1996). Se proporciona una descripción exhaustiva en Higuchi, y col., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Para ilustrar, los profármacos pueden convertirse en una forma farmacológicamente activa a través de la hidrólisis de, por ejemplo, un enlace éster o amida, introduciendo o exponiendo de este modo un grupo funcional sobre el producto resultante. Los profármacos pueden diseñarse para reaccionar con un compuesto endógeno para formar un conjugado soluble en agua que mejora aún más las propiedades farmacológicas del compuesto, por ejemplo, una mayor semivida circulatoria. Como alternativa, los profármacos pueden diseñarse para sufrir una modificación covalente en un grupo funcional con, por ejemplo, ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. El conjugado resultante puede inactivarse y excretarse en la orina, o hacerse más potente que el compuesto parental. Los conjugados de alto peso molecular también pueden excretarse en la bilis, someterse a escisión enzimática y liberarse de nuevo a la circulación, aumentando de este modo eficazmente la semivida biológica del compuesto administrado originalmente.

El término «éster» se refiere a un compuesto, que se forma por reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster puede representarse por la fórmula general RCOOR'.

35 Se pretende que estos profármacos y ésteres estén cubiertos dentro del alcance de esta invención.

Además, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .

40 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radioetiquetados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiltilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo tales como MeI y  $(\text{Me})_2\text{SO}_4$ ; aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina; y guanidina sustituida donde los sustituyentes se seleccionan de entre sales de nitro, amino, alquilo, alquenoilo, alquinilo, amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido cuando sea apropiado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartrato, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

60 Cuando en el presente documento se usan intervalos para propiedades físicas, tales como el peso molecular o

- propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y realizaciones específicas de las mismas. La expresión «aproximadamente» en referencia a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico establecido. La expresión «que comprende» (y términos relacionados tales como «comprender» o «comprende» o «que tiene» o «que incluye») incluye aquellas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso o similar, que «consiste en» o «consiste esencialmente en» las características descritas.
- 10 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes: HGFR es el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH= virus de inmunodeficiencia humana; Mel = yoduro de metilo; POCl<sub>3</sub> = oxiclóruo de fósforo; KCNS = isotiocianato de potasio; TLC = cromatografía en capa fina; MeOH = metanol y CHCl<sub>3</sub> = cloroformo.
- 15 Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional en las técnicas químicas y biológicas.
- 20 La expresión «proliferación celular» se refiere a un fenómeno mediante el cual la cantidad de células ha cambiado como resultado de una división. Esta expresión también comprende el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumentado su tamaño) de forma coherente con una señal proliferativa.
- 25 El término «coadministración», «administrado en combinación con» y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos se encuentren presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas o la administración en una composición en que están presentes ambos agentes.
- 30 La expresión «cantidad efectiva» o «cantidad terapéuticamente efectiva» se refiere a esa cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para llevar a cabo la aplicación pretendida incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento de enfermedades, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la aplicación pretendida (*in vitro* o *in vivo*) o el sujeto y la afección patológica que se está tratando, por ejemplo, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la afección patológica, la forma de administración y similares, los cuales pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia. La expresión también puede aplicarse a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares seleccionados, el régimen de dosificación a seguir, si se administra combinado con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en el cual es transportado.
- 35 Como se usan en el presente documento, «tratamiento», «tratar» o «mejorar» se usan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero sin limitarse a, beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar del hecho de que el paciente aún pueda estar afectado por el trastorno subyacente. Para lograr un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente que está en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, pese a que puede no haberse realizado un diagnóstico de esta enfermedad aún.
- 40 Un «efecto terapéutico», como dicho término se usa en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la evolución de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.
- 45 El término «sujeto» o «paciente» se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en productos terapéuticos para seres humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones el paciente es un ser humano.
- 50 «Radioterapia» significa exponer un paciente, usando procedimientos y composiciones de rutina conocidos por el

facultativo, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP o radiación de alta energía incluyendo, pero sin limitarse a, rayos x, rayos gamma y neutrones.

5

La «transducción de señal» es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibitoras hacia y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una vía de señal de transducción se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas para la misma vía de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

10

La expresión «inhibición selectiva» o «inhibir selectivamente» como se aplica a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad de un agente de reducir selectivamente la actividad de señalización diana en comparación con la actividad de señalización no diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

15

La expresión «vehículo farmacéuticamente aceptable» o «excipiente farmacéuticamente aceptable» incluye, pero no se limita a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, uno o más diluyentes, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, vehículos, excipientes, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes adecuados y combinaciones de los mismos. Excepto en el caso de que un medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas de la invención está contemplado. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

20

25 La inhibición de cinasa c-met puede ser de beneficio terapéutico en el tratamiento de diversas afecciones, por ejemplo, afecciones caracterizadas por una respuesta inflamatoria incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y enfermedades artríticas.

«Respuesta inflamatoria» como se usa en el presente documento está caracterizada por enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (es decir, inflamación) y normalmente implica lesión o destrucción del tejido. Una respuesta inflamatoria generalmente es una respuesta localizada, protectora, provocada por una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o encapsular (secuestrar) tanto el agente lesionante como el tejido lesionado. Las respuestas inflamatorias están asociadas notablemente con el flujo de leucocitos y/o quimiotaxis de leucocitos (por ejemplo, neutrófilo). Las respuestas inflamatorias pueden ser el resultado de infección con organismos patógenos y virus, medios no infecciosos tales como traumatismo o reperusión después de un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, respuestas inmunitarias a antígenos externos y enfermedades autoinmunitarias. Las respuestas inflamatorias susceptibles de tratamiento con los procedimientos y compuestos de acuerdo con la invención abarcan afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa específico así como las afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa no específico.

35

Los procedimientos terapéuticos de la invención incluyen procedimientos para la mejoría de las afecciones asociadas con la activación de células inflamatorias. La «activación de células inflamatorias» se refiere a la inducción mediante un estímulo (incluyendo, pero sin limitarse a, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, pero sin limitarse a, citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides o aminas vasoactivas) o expresión en superficie celular de mediadores nuevos o mayor cantidad de los mismos (incluyendo, pero sin limitarse a, antígenos de mayor histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, pero sin limitarse a, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (leucocitos polimorfonucleares, incluyendo neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Los expertos en la materia comprenderán que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células pueden contribuir a la iniciación, perpetuación o exacerbación de una afección inflamatoria.

40

«Enfermedad autoinmunitaria» como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo de trastornos en los cuales la lesión del tejido se encuentra asociada con las respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo. «Rechazo de trasplante» como se usa en el presente documento se refiere a cualquier respuesta inmunitaria dirigida contra el tejido injertado (incluyendo órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por la pérdida de una función de los tejidos injertados y los circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia). «Enfermedad alérgica» como se usa en el presente documento se refiere a cualquier síntoma, daño a tejido o pérdida de función del tejido que resulta de una alergia. «Enfermedad artrítica» como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las

55

60

articulaciones atribuibles a diversas etiologías. «Dermatitis» como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por la inflamación de la piel atribuible a diversas etiologías.

- 5 Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las cuales cada compuesto inhibe la actividad a una medida predefinida y después comparando los resultados. Normalmente, la determinación preferida es la concentración que inhibe el 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50 % o «CI50». La determinación de la CI50 se puede conseguir usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general,
- 10 una CI50 puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. A continuación, los valores obtenidos experimentalmente de actividad enzimática se comparan con las concentraciones de inhibidor usadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50 % de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI50. Análogamente, pueden definirse otras concentraciones inhibidoras a través de determinaciones
- 15 apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunos casos puede ser deseable establecer una concentración de inhibición de un 90 %, es decir, CI90, etc.

- Por consiguiente, como alternativa puede entenderse que un inhibidor selectivo de c-met se refiere a un compuesto que exhibe una concentración inhibidora de un 50 % (CI50) con respecto a cinasa c-met, que es al menos 10 veces,
- 20 en otro aspecto al menos 20 veces y en otro aspecto al menos 30 veces menor que el valor de CI50 con respecto a cualquiera de los otros miembros de la familia de la tirosina cinasa receptoras (RTK). En una realización alternativa de la invención, puede entenderse que la expresión selectivo de cinasa c-met se refiere a un compuesto que exhibe una CI50 con respecto a cinasa c-met que es al menos 50 veces, en otro aspecto al menos 100 veces, en un aspecto adicional al menos 200 veces y en aun otro aspecto al menos 500 veces menor que la CI50 con respecto a cualquiera
- 25 de los otros miembros de la familia de RTK. Un inhibidor selectivo de cinasa c-met se administra normalmente en una cantidad tal que inhibe selectivamente la actividad de cinasa c-met, como se ha descrito anteriormente.

- Los procedimientos de la invención pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. «*In vivo*» significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano o en el cuerpo de un sujeto. En este contexto,
- 30 los procedimientos de la invención pueden usarse terapéutica o profilácticamente en un individuo. «*Ex vivo*» o «*in vitro*» significan fuera de un individuo vivo. Ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas incluyendo, pero sin limitarse a, muestras de fluido o tejido obtenidas de individuos. Dichas muestras se pueden obtener mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las muestras de fluido biológico ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores
- 35 y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para diversos fines, incluyendo fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse *ex vivo* o *in vitro* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de administración de un inhibidor selectivo de cinasa c-met para una indicación, tipo celular, individuo dados y otros parámetros. La información que se recoge a partir de dicho uso puede usarse para fines experimentales o de diagnóstico o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex*
- 40 *vivo* para los cuales la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia.

### Composiciones farmacéuticas

- 45 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención. La composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica puede administrarse para cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento.
- 50 En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, hiperactiva, perjudicial o nociva en un mamífero. Dicha respuesta inmunitaria no deseada puede estar asociada o dar como resultado, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxia, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para
- 55 tratar otras enfermedades respiratorias incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, las vías respiratorias superiores o los nervios y músculos para respirar.

- En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos
- 60 tales como el trastorno hiperproliferativo incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer, tal como leucemia mieloide aguda,

cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de la piel, ocular, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad bucal y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, de cuello uterino, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a una composición para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que se puede manifestar como una angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

La invención también proporciona composiciones para el tratamiento de hepatopatías (incluyendo diabetes), pancreatitis o nefropatía (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y nefropatía inducida por diabetes) o dolor en un mamífero.

La invención proporciona además una composición para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero.

Las composiciones farmacéuticas en cuestión se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo o una sal y/o complejo de coordinación farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más excipientes, vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas en cuestión pueden administrarse solas o en combinación con uno o más agentes adicionales, que también se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos de la invención y otros agentes pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlas en combinación, por separado o al mismo tiempo.

Los procedimientos incluyen la administración de un inhibidor por sí mismo, o en combinación como se describe en el presente documento, y que en cada caso incluyen opcionalmente uno o más diluyentes, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, vehículos, excipientes, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos.

Las preparaciones de diversas composiciones farmacéuticas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigésimo segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999), todos los cuales se incorporan como referencia en el presente documento en su totalidad.

Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción, tales como vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante administración local por catéter o endoprótesis o mediante inhalación. Los compuestos también pueden administrarse por vía intraadiposa o intratecal.

Las composiciones se pueden administrar en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa o pueden estar en forma de polvo seco, tal como en forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas pueden ser envasadas en formas convenientes para la administración, incluyendo, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas,

sobrecitos, obleas, gelatinas, papeles, comprimidos, cápsulas, supositorios, gránulos, píldoras, tabletas y pastillas para chupar. El tipo de envasado dependerá en general de la vía de administración deseada. También se contemplan las formulaciones de liberación sostenida implantables, así como la formulación transdérmica.

## 5 Vías de administración

En los procedimientos de acuerdo con la invención, los compuestos inhibidores pueden administrarse mediante diversas vías. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser para inyección, o para formas de administración oral, nasal, transdérmica u otras, incluyendo, por ejemplo, por inyección intravenosa, intradérmica, 10 intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, fármacos en aerosol) o subcutánea (incluyendo administración de depósito para una liberación a largo plazo, por ejemplo, incrustado bajo la cápsula esplénica, el cerebro o en la córnea); mediante administración sublingual, anal o vaginal, o mediante implantación quirúrgica, por ejemplo, incrustada debajo de la cápsula esplénica, el cerebro o en la córnea. El tratamiento puede consistir en una dosis única o una pluralidad de dosis durante un período de tiempo. En general, 15 los procedimientos de la invención implican administrar cantidades efectivas de un modulador de la invención junto con uno o más diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, como se ha descrito anteriormente.

La composición farmacéutica en cuestión puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para 20 inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un 25 ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos y adyuvantes medicinales o farmacéuticos.

En un aspecto, la invención proporciona procedimientos para administración oral de una composición farmacéutica de la invención. Las formas de dosificación sólidas orales se describen en general en Remington's Pharmaceutical Sciences, citada anteriormente, en el capítulo 89. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, 30 píldoras, tabletas o pastillas para chupar y obleas o gránulos. Asimismo, se puede utilizar la encapsulación liposómica o proteinoide para formular las composiciones (como, por ejemplo, las microesferas proteínoides indicadas en la Patente de EE. UU. n.º 4.925.673). La encapsulación liposómica puede incluir liposomas que se derivan con varios polímeros (por ejemplo, la Patente de EE. UU. n.º 5.013.556). La formulación puede incluir un compuesto de la invención e ingredientes inertes que protegen contra la degradación en el estómago y que permiten la liberación del 35 material biológicamente activo en el intestino.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos selectivos de met cinasa pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la 40 población). Adicionalmente, esta información puede determinarse en cultivos celulares o animales experimentales tratados adicionalmente con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, radiación, agentes quimioterapéuticos, terapias fotodinámicas, ablación por radiofrecuencia, agentes antiangiogénicos y combinaciones de los mismos.

La cantidad del compuesto administrado dependerá del mamífero que está siendo tratado, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico tratante. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por 45 kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos aspectos, los niveles de 50 dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún más altas sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, al dividir esas dosis más altas en varias dosis bajas para la administración durante todo el día.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una dosis única. Normalmente, dicha 55 administración será por medio de inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se pueden utilizar otras vías de acuerdo con corresponda. También puede utilizarse una única dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

En la práctica de los procedimientos de la invención, las composiciones farmacéuticas por lo general se proporcionan 60 en dosis que varían de 1 pg de compuesto/kg de peso corporal a 1000 mg/kg, de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, de 0,1 mg/kg

a 50 mg/kg y de 1 a 20 mg/kg, administrado en dosis diarias o en dosis equivalentes en intervalos más largos o más cortos, por ejemplo, cada dos días, dos veces a la semana, semanalmente, o dos o tres veces al día. Las composiciones inhibidoras pueden administrarse mediante una embolada inicial seguida de una infusión continua para mantener los niveles circulantes terapéuticos del medicamento. Los expertos en la materia optimizarán fácilmente las dosis efectivas y los regímenes de administración como lo determina la práctica médica apropiada y la afección clínica del individuo a tratar. La frecuencia de la dosis dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y de la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima la determinará un experto en la materia de acuerdo con la vía de administración y la dosis deseada [véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, págs. 1435-1712, cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia]. Dichas formulaciones pueden tener influencia en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de aclaramiento *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, una dosis adecuada puede calcularse de acuerdo con el peso corporal, la superficie del área corporal o el tamaño del órgano. El perfeccionamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis adecuada en el tratamiento que implica cada una de las formulaciones mencionadas anteriormente lo realizan de manera rutinaria los expertos en la materia sin una experimentación excesiva, en especial a la luz de la información y ensayos sobre dosificación divulgados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos observados en ensayos clínicos en seres humanos. Las dosis adecuadas se pueden determinar usando ensayos establecidos para determinar el nivel de dosis en la sangre junto con un médico apropiado que considere diversos factores que puedan modificar la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad de la indicación y la sensibilidad del individuo, la edad, la afección, el peso corporal, el sexo y la dieta del individuo, el tiempo de administración y otros factores clínicos. A medida que se llevan a cabo los estudios, irá surgiendo más información con respecto a los niveles de dosificación adecuados y la duración del tratamiento para diversas enfermedades y afecciones susceptibles de ser tratadas con los procedimientos de la invención.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. La dosificación puede ser de aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces por día. La dosificación puede ser de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra realización, se administran un compuesto de la invención y otro agente juntos de aproximadamente una vez por día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En aun otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se consigue y se mantiene durante el tiempo que sea necesario.

La administración de los agentes de la invención puede continuar tanto como sea necesario. En algunas realizaciones, se administra un agente de la invención durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunas realizaciones, se administra un agente de la invención durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunas realizaciones, se administra un agente de la invención de manera crónica y de forma constante, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Se puede administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención ya sea en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptadas de agentes que tienen una utilidad similar, que incluyen las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por medio de inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un inhalante.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis. En la técnica se sabe que, debido a la variabilidad de farmacocinética del compuesto entre sujetos, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para una terapia óptima. La dosificación para un compuesto de la invención puede descubrirse por medio de experimentos de rutina a la luz de la presente divulgación.

Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto de la invención, las formas de dosificación unitarias del agente y el compuesto de la invención podrán ajustarse de acuerdo con corresponda.

Los inhibidores de la invención pueden estar asociados de manera covalente o no covalente con una molécula vehículo que incluye, pero no se limita a, un polímero lineal (por ejemplo, polietilenglicol, polilisina, dextrano, etc.), un polímero de cadena ramificada (véase las patentes de EE. UU. N.º 4.289.872y5.229.490; la publicación PCT N.º WO 93/21259), un lípido, un grupo de colesterol (tal como un esteroide) o un carbohidrato u oligosacárido. Los ejemplos específicos de vehículos para uso en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen polímeros basados en carbohidratos, tales como trehalosa, manitol, xilitol, sacarosa, lactosa, sorbitol, dextrano, tal como ciclodextrano, celulosa y derivados de la celulosa. Asimismo, también está contemplado el uso de liposomas, microcápsulas o

microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos.

Otros vehículos incluyen uno o más enlaces poliméricos solubles en agua, tales como el polioxietilenglicol o el polipropilenglicol como se describe en las patentes de EE. UU. N.º

- 5 4.640.835,4.496.689,4.301.144,4.670.417,4.791.192y4.179.337. Aun otros polímeros vehículo útiles conocidos en la técnica incluyen monometoxi-polietilenglicol, poli-(N-vinilpirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de etileno-óxido de polipropileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como también las mezclas de estos polímeros.
- 10 La derivación con agentes bifuncionales es útil para reticular un compuesto de la invención con una matriz de soporte o con un vehículo. Uno de dichos vehículos es polietilenglicol (PEG). El grupo PEG puede tener cualquier peso molecular conveniente y puede ser de cadena lineal o ramificada. El peso molecular promedio del PEG puede variar preferentemente de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 100 kDa, en otro aspecto, de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 50 kDa, y en un aspecto adicional de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 10 kDa.
- 15 Los grupos PEG están por lo general unidos a los compuestos de la invención por medio de acilación, alquilación reductora, adición de Michael, alquilación de tiol u otros procedimientos de conjugación/ligamiento quimioselectivos a través de un grupo reactivo en el resto PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, ci-haloacetilo, maleimido o hidrazino) con un grupo reactivo en el compuesto inhibidor diana (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, a-haloacetilo, maleimido o hidrazino). Los agentes de reticulación pueden incluir, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, que incluyen ésteres de disuccinimidilo tales como 3,3'-ditiobis (succinimidilpropionato), y maleimidias bifuncionales tales como bis-N-maleimido-1,8-octano. Los agentes de derivación tales como 3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato de metilo proporcionan intermedios fotoactivables que son capaces de formar retículos en presencia de luz. Como alternativa, las matrices reactivas insolubles en agua tales como carbohidratos activados por bromuro de cianógeno y los sustratos reactivos descritos en las patentes de EE.
- 25 UU. N.º 3.969.287;3.691.016;4.195.128;4.247.642;4.229.537; y4.330.440 pueden emplearse para la inmovilización inhibidora.

#### Procedimiento de tratamiento

- 30 La invención también proporciona procedimientos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones patológicas, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades asociadas con el mal funcionamiento de la cinasa c-met y familia.

Los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar al sujeto una

- 35 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de inflamación, incluyendo enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.
- 40 Los trastornos, enfermedades o afecciones tratables con un compuesto proporcionado en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,
- enfermedades alérgicas o inflamatorias, incluyendo anafilaxia sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias a alimentos (incluyendo enfermedad
  - 45 celiaca y similares), anafilaxia, enfermedad del suero, reacciones a fármacos, alergias a venenos de insectos, neumonitis de hipersensibilidad, angioedema, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis venérea, conjuntivitis papilar gigante y mastocitosis;
  - enfermedades intestinales inflamatorias, incluyendo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis, enteritis y enterocolitis necrosante;
  - 50 ▪ vasculitis y síndrome de Behcet;
  - psoriasis y dermatosis inflamatorias, incluyendo, dermatitis, eczema, dermatitis de contacto alérgica, patologías cutáneas víricas incluyendo aquellas derivadas del virus del papiloma humano, una infección por VIH o VLR, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo;
  - asma y enfermedades respiratorias alérgicas, incluyendo asma alérgico, asma inducida por el ejercicio, rinitis
  - 55 alérgica, otitis media, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros problemas respiratorios;
  - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias, incluyendo, pero sin limitarse a, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de
  - 60 Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), síndrome de Reynaud, enfermedad de

- Hashimoto, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome opsoclonus-mioclonus (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis gotosa, espondilitis, artritis reactiva, glomerulonefritis crónica o aguda, nefritis lúpica, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como la «arteritis de células gigantes»), anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, Mal de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo, inflamación pulmonar autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria ocular autoinmunitaria, vitiligo y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de la resorción ósea y trombosis;
- 5
- 10
- trastornos de rechazo de trasplante de órganos o tejidos, incluyendo, pero sin limitarse a, rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)), por ejemplo, rechazo a los injertos de piel, rechazo al trasplante de órganos sólidos, rechazo al trasplante de médula ósea;
    - fiebre;
    - trastornos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho,
- 15
- infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, reestenosis y estenosis vascular;
- trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión y aneurisma;
  - cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículo, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad
- 20
- bucal, colon y tracto digestivo (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático;
- fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis;
  - afecciones genitales y reproductivas, incluyendo disfunción eréctil;
  - trastornos gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos;
  - trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer;
- 25
- trastornos del sueño, incluyendo insomnio, narcolepsia, síndrome de la apnea del sueño y síndrome de Pickwick;
  - dolor, mialgias por causa de una infección;
  - trastornos renales;
  - trastornos oculares, incluyendo glaucoma;
  - enfermedades infecciosas, incluyendo VIH;
- 30
- sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa; sepsis gram positiva; síndrome de choque tóxico; síndrome de lesión de múltiples órganos secundaria a septicemia, traumatismo o hemorragia;
  - afecciones pulmonares o respiratorias, incluyendo, pero sin limitarse a, asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), enfermedades inflamatorias del pulmón crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis
- 35
- pulmonar, pleuritis, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquiectasia, enfisema hereditario y toxicidad del oxígeno pulmonar;
- lesión por isquemia y reperusión, por ejemplo, del miocardio, cerebro o extremidades;
  - fibrosis, incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial;
  - afecciones inflamatorias del sistema nervioso central o periférico incluyendo, pero sin limitarse a, meningitis (por
- 40
- ejemplo, meningitis purulenta aguda), encefalitis y lesión de la médula espinal o del cerebro debido a un traumatismo menor;
- síndrome de Sjorgren; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; neumonía adquirida en la comunidad (CAP); neumonía por Pneumocystis carinii (PCP), enfermedades mediadas por el complejo de antígeno y anticuerpo; choque hipovolémico; hipersensibilidad aguda y retardada;
- 45
- patologías debidas a discrasia de leucocitos y metástasis; lesión térmica, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; toxicidad inducida por citocinas; accidente cerebrovascular; pancreatitis; infarto de miocardio; infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) y lesión de la médula espinal.

En ciertas realizaciones, el cáncer o cánceres tratables con los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,

- 50
- leucemias, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias de mieloblastos, promielocitos, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico o un síntoma de los mismos (tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML);
  - leucemias crónicas, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica y tricoleucemia;
  - policitemia vera;
- 60
- linfomas, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no Hodgkin;

- mielomas múltiples, incluyendo, pero sin limitarse a, mieloma múltiple indolente, mieloma no secretante, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular;
- macroglobulinemia de Waldenstrom;
- gamopatía monoclonal de importancia indeterminada;
- 5 • gamopatía monoclonal benigna;
- enfermedad de la cadena pesada;
- sarcomas del hueso y del tejido conjuntivo, incluyendo, pero sin limitarse a, sarcoma de los huesos, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewig, tumor de células gigantes maligno, fibrosarcoma del hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de los tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi,
- 10 leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rhabdomyosarcoma y sarcoma sinovial;
- tumores cerebrales, incluyendo, pero sin limitarse a, glioma, astrocitoma, glioma del bulbo raquídeo, ependimoma, oligodendroglioma, tumor de origen no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma primario del cerebro;
- 15 • cáncer de mama, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio;
- el cáncer adrenal, incluyendo, pero sin limitarse a, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical;
- cáncer de tiroides, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y
- 20 cáncer de tiroides anaplásico;
- cáncer de páncreas, incluyendo, pero sin limitarse a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor que segrega somatostatina y tumor carcinoide o de células del islote;
- cáncer de pituitaria, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Gushing, tumor que segrega prolactina, acromegalia y diabetes insípida;
- 25 • cáncer ocular, incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma ocular, tal como melanoma del iris, melanoma coloidal, y melanoma de cuerpo ciliar y retinoblastoma;
- cáncer vaginal, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma;
- cáncer de vulva, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget;
- 30 • cánceres de cuello uterino, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma;
- cáncer de útero, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma endometrial y sarcoma uterino;
- cáncer de ovario, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma epitelial de ovario, tumor limítrofe, tumor de células germinales y tumor estromal;
- cáncer esofágico, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide,
- 35 carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (microcítico);
- cáncer de estómago, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, linfoma, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma fungoide (polipoide), ulceroso, de expansión superficial, de expansión difusa, maligno;
- cáncer de colon;
- 40 • cáncer rectal;
- cáncer de hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma;
- cáncer de vesícula biliar, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma;
- colangiocarcinomas, incluyendo, pero sin limitarse a, papilar, medular y difuso;
- cáncer de pulmón, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas
- 45 (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico;
- cáncer de testículo, incluyendo, pero sin limitarse a, tumor germinal, seminoma, carcinoma anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino);
- cáncer de próstata, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rhabdomyosarcoma;
- 50 • cáncer renal;
- cáncer bucal, incluyendo, pero sin limitarse a, el carcinoma de células escamosas;
- cáncer basal;
- cáncer de la glándula salival, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide cístico;
- 55 • cáncer de faringe, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de células escamosas y verrugoso;
- cáncer de piel, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral;
- cáncer de hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de células renales, adenocarcinoma,
- 60 • hipernefoma, fibrosarcoma, y cáncer de células transicionales (renal, de pelvis y/o de uréter);

- tumor de Wilm;
  - cáncer de vejiga, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células transicionales, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma; y otros cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoeliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares
- Véase Fishman y col., 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy y col., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América.

10

Se apreciará que los procedimientos de tratamiento de la invención son útiles en los campos de la medicina humana y veterinaria. Por lo tanto, el individuo a tratar puede ser un mamífero, preferentemente ser humano, u otros animales. Para fines veterinarios, los individuos incluyen, pero sin limitarse a, animales de granja, tales como vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; animales exóticos y/o de zoológicos; animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas, conejos, cobayas y hámsters; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

15

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de trastornos tales como el trastorno hiperproliferativo incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de la piel, ocular, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad bucal y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, de cuello uterino, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

20

25

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, dicho procedimiento es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

30

35

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; reestenosis; aterosclerosis, BPH, cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo, tumores de ovario epiteliales tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal; cáncer de útero; cáncer de cuello uterino tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello uterino, incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático tal como un carcinoma epitelioide en el tejido ductal del páncreas y un adenocarcinoma en el ducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que bordean a la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres microcíticos; leucemia, tal como la leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer óseo; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cáncer de piel, tal como el carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que a veces evoluciona a un carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer primario de hígado (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como el linfoma de linfocitos B grandes difuso, linfoma inmunoblástico de linfocitos B y linfoma de células no hendidas pequeñas; el sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (VLTH-I)

60

y el linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como un tumor cerebral primario, incluyendo gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (PNS), tales como neuromas acústicos y un tumor maligno en la vaina de los nervios periféricos (MPNST), incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor de Müller mixto maligno; cáncer de la cavidad bucal y orofaríngeo tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer de testículo tal como tumores de células germinales (GCT), que incluye seminomas y no seminomas, y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer de recto; y cáncer de colon.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar el acné.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de arterioesclerosis, incluyendo aterosclerosis. La arterioesclerosis es un término genérico que describe cualquier endurecimiento de las arterias medias o grandes. La aterosclerosis es el endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad autoinmunitaria primaria o secundaria renal caracterizada por la inflamación de los glomerúlos. Puede ser asintomática o presentar hematuria y/o proteinuria. Hay muchos tipos reconocidos, que se dividen en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, víricos o parasitarios), autoinmunitarias o paraneoplásicas.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome de opsoclonus-mioclonus (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, artrosis, uveoretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, Mal de Chagas<sup>1</sup>, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, arterioesclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de alteración de la función de un leucocito o alteración de una función de un osteoclasto. El procedimiento incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad de un compuesto de la invención que sirva para alterar una función.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan procedimientos para tratar una enfermedad oftalmológica mediante la administración de uno o más compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas al ojo de un sujeto.

La invención proporciona además procedimientos de modulación de la actividad de la cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la cinasa.

Modular puede implicar inhibir o activar la actividad de la cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicha solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho ser humano. En algunas realizaciones, el % de actividad de la cinasa después de ponerla en contacto con un compuesto de la invención es menor que un 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % de la actividad de la cinasa en ausencia de dicha etapa de puesta en contacto.

En algunas realizaciones, la cinasa es una proteína cinasa, más particularmente una proteína cinasa no receptora o receptora de tirosina. En algunas realizaciones, la cinasa se selecciona de entre el grupo que consiste en C-met incluyendo mutantes, si los hay; Abl, VEGFR, receptor de efrina B4 (EphB4); tirosina cinasa receptora de TEK (HE2); tirosina cinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3); receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de la insulina (IR) e IGFR.

La invención proporciona además procedimientos de modulación de la actividad de la cinasa c-met poniendo en contacto una cinasa c-met con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la cinasa c-met. Modular puede implicar inhibir o activar la actividad de la cinasa c-met. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa c-met poniendo en contacto una cinasa c-met con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa c-met. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de la cinasa c-met. Dicha inhibición puede tener lugar en solución, en una célula que expresa una o más cinasas c-met, en un tejido que comprende una célula que expresa una o más cinasas c-met, o en un organismo que expresa una o más cinasas c-met. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la actividad de la cinasa c-met en un animal (incluyendo un mamífero tal como seres humanos) poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho animal.

### TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

La presente invención también proporciona procedimientos para terapias de combinación en las que se usa un agente que se sabe que modula otras vías u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana en combinación con un compuesto de la presente invención. En un aspecto, dicha terapia incluye, pero no se limita a la combinación del compuesto en cuestión con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento por radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, los compuestos o composiciones farmacéuticas en cuestión se pueden usar en combinación con fármacos comúnmente prescritos incluyendo, pero sin limitarse a, Enbrel<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos o composiciones farmacéuticas en cuestión se pueden administrar en combinación con fármacos comúnmente prescritos incluyendo, pero sin limitarse a, Xolair<sup>®</sup>, Advair<sup>®</sup>, Singulair<sup>®</sup> y Spiriva<sup>®</sup>.

Los compuestos de la invención se pueden formular o administrar junto con otros agentes que actúan para calmar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiелitis, asma y las otras enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para

reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. El fármaco más comúnmente prescrito de este tipo es prednisona. Cloroquina (Aralen) o hidroxiclороquina (Plaquenil) también pueden ser muy útiles en algunos individuos con lupus. Generalmente se prescriben para síntomas de lupus en la piel y las articulaciones. Azatioprina (Imuran) y ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, por ejemplo, metotrexato y ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se emplean para impedir que la sangre se coagule rápidamente. Varían entre aspirina a dosis muy bajas que impide que las plaquetas se peguen, hasta heparina/cumadina.

En otro aspecto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con una cantidad de un agente antineoplásico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico). Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona de entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Son ejemplos no limitantes agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec (mesilato de imatinib), Velcade (bortezomib), Iressa (gefitinib), Sprycel (Dasatinib) y Adriamicina así como una serie de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuaona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiófosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromenmicinas, dactinomicina, daunorabina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, p(κ)ftromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antisuiprarrenales tales como aminoglútetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico tal como ácido froilínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucido; nitrato de galio; hidroxíurea; lentinana; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™-; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilarnina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido («Ara-C»); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos incluyendo, por ejemplo tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston) y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida (Casodex), leuprolida y goserelina (Zoladex); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptofecina-11 (CPT-11); inhibidores de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO), 17α-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, flouximesterona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglútetimida, acetato de medroxiprogesterona, inhibidores de la metaloproteína de matriz, inhibidores de EGFR, inhibidores de Pan Her, inhibidores de VEGF, incluyendo anticuerpos anti-VEGF tales como Avastin y pequeñas moléculas tales como ZD6474 y SU6668, vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055. También se pueden utilizar anticuerpos anti-Her2 (tales como herceptina de Genentech). Los inhibidores de EGFR adecuados incluyen gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores de Pan Her incluyen canertinib, EKB-569 y

- GW-572016. Otros agentes antineoplásicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de Src, inhibidores de cinasa MEK-1, inhibidores de cinasa MAPK, inhibidores de cinasa PI3 e inhibidores de PDGF tales como imatinib. También se incluyen agentes antiangiogénicos y antivascuales que, al interrumpir el flujo de sangre hacia los tumores sólidos, hace que las células cancerosas queden inactivas al privarlas de nutrición. También se puede utilizar la castración, que hace que los carcinomas dependientes de andrógenos se vuelvan no proliferativos. También se incluyen los inhibidores de IGF1R, inhibidores de tirosina cinasas receptoras y no receptoras e inhibidores de la señalización de integrina. Los agentes antineoplásicos adicionales incluyen agentes de estabilización de microtúbulos 7-O-metilmetilpaclitaxel (divulgados en la patente de EE. UU. N.º 5.646.176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonil-4-desacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel (divulgado en la patente Ser. N.º 09/712.352 presentada el 14 de noviembre de 2000), C-4 metilcarbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R\*, 3R\*(E), 7R\*, 10S\*, 11R\*, 12R\*, 16S\*]]-7-11-dihidroxi-8,8.10.12.16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1.0]heptadecano-5,9-diona (divulgados en WO 99/02514), [1S-[1R\*, 3R\*(E), 7R\*, 10S\*, 11R\*, 12R\*, 16S\*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroxi-8,8.10.12.16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14,1.0]heptadecano-5,9-diona (como se divulga en la patente de EE. UU. N.º 6.262.094) y derivados de los mismos y agentes que alteran los microtúbulos. También son adecuados los inhibidores de CDK, un inhibidor del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur y factores de crecimiento hematopoyéticos.
- 20 Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, hexametilmelamina, idatrexato, L-asparaginasa, camptotecina, topotecán, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas. Cuando se desee, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos antineoplásicos comúnmente prescritos tales como Herceptin<sup>®</sup>, Avastin<sup>®</sup>, Erbitux<sup>®</sup>, Rituxan<sup>®</sup>, Taxol<sup>®</sup>, Arimidex<sup>®</sup>, Taxotere<sup>®</sup> y Velcade<sup>®</sup>
- 25 Esta invención se refiere además a un procedimiento para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas en combinación con radioterapia para uso en la inhibición del crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La terapia de radiación se puede administrar mediante uno de diversos procedimientos, o una combinación de procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, terapia con haz externo, radioterapia interna, radiación de implantes, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial temporal o permanente. El término «braquiterapia», como se usa en el presente documento, se refiere a radioterapia administrada mediante un material radiactivo limitado espacialmente que se inserta en el cuerpo en un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo o cerca del mismo. El término pretende incluir, pero no se limita a, exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, 1-131, 1-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para uso como un acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como 1-125, 1-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, 1-125 como una fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquiera de 5 soluciones de radionúclidos), por ejemplo, una solución de 1-125 o 1-131, o un fluido radiactivo se puede producir usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el o los radionúclidos se pueden plasmar en un gel o microesferas radiactivas.

Sin estar limitados por ninguna teoría, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación a efectos de destruir y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un procedimiento para sensibilizar las células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, cantidad que es efectiva para sensibilizar las células anómalas al tratamiento con radiación.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-H (ciclooxigenasa 11), se pueden usar junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos

de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea No.97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea No.99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicado el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT No.PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea No.99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña No.9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos No.60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en el presente documento en su totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen pequeña actividad inhibidora de MMP-1, o no la tienen. Más preferidos son los que inhiben de forma selectiva la MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteínasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

La invención también se refiere a un procedimiento y una composición farmacéutica de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o un derivado isotópicamente etiquetado del mismo y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los ejemplos para uso en aplicaciones en enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador del plasminógeno de tejidos (TPA) y complejo activador plasminógeno de estreptocinasa anisoilada (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueadores del canal de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos y otros agentes que pueden modular el tono y la función de los vasos sanguíneos, la arteriosclerosis y la respuesta curativa a la lesión de vasos u órganos después de una intervención. Los antibióticos también se pueden incluir en combinaciones o recubrimientos comprendidos por la invención. Además, se puede usar un recubrimiento para realizar la administración terapéutica focalmente dentro de la pared de los vasos sanguíneos. Al incorporar el agente activo en un polímero que se puede hinchar, el agente activo se liberará cuando se hinche el polímero.

Otros agentes terapéuticos ejemplares útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes como se ha descrito anteriormente, radioterapia, antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales y la farmacología del páncreas endócrino, agentes que afectan la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasa, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes anticolinesterasa, agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico y agonistas y antagonistas de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquinina y antagonistas de bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante la biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 inducible, autacoides, hormonas parácrinas, somatoestatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias celulares y humorales, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas  $\beta$ -

adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores del canal de sodio, agonistas del receptor opioide, bloqueadores del canal de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrieno.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, 5 agentes que afectan la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

10 Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para controlar la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras peptídicas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome del intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad intestinal inflamatoria, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos usados para tratar 15 infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, quinolonas trimetoprim-sulfametoxazol y agentes para las infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos de  $\beta$ -lactama, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, 20 enfermedad por el complejo de mycobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes antiretrovirales.

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-tirosina cinasa receptora (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), 25 anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, los agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes 30 inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes están contemplados por los procedimientos en el presente documento. Además, los agentes terapéuticos que actúan en la sangre y en los órganos que forman sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, fármacos trombolíticos y antiplaquetarios.

Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención se pueden 35 encontrar en «The Pharmacological Basis of Therapeutics» de Goodman y Gilman décima edición editado por Hardman, Limbird and Gilman el Physician's Desk Reference, ambos de los cuales se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con los agentes descritos en el 40 presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración 45 simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Como alternativa, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede 50 administrar justo antes de cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En el protocolo de administración separada, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar con una separación de pocos minutos o con separación de pocas horas o una separación de pocos días.

55 Los procedimientos de acuerdo con la invención pueden incluir administrar un inhibidor selectivo de cinasa c-met con uno o más agentes diferentes que mejoran la actividad del inhibidor o complementan su actividad o uso en el tratamiento. Dichos factores y/o agentes adicionales pueden producir un efecto aumentado o inclusive sinérgico cuando se administran con un inhibidor selectivo de cinasa c-met o minimizar los efectos secundarios.

60 En una realización, los procedimientos de la invención pueden incluir administrar formulaciones que comprenden un

inhibidor selectivo de cinasa c-met de la invención con una citocina, linfocina, otro factor hematopoyético, factor trombolítico o antitrombótico o agente antiinflamatorio particular antes, durante o después de la administración del inhibidor selectivo de cinasa c-met. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si una citocina, linfocina, factor hematopoyético, factor trombolítico o antitrombótico y/o agente antiinflamatorio particular mejora o complementa la actividad o el uso de los inhibidores selectivos de cinasa c-met en el tratamiento.

Más específicamente y sin limitación, los procedimientos de la invención pueden comprender administrar un inhibidor selectivo de cinasa c-met con uno o más de TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, trombopoyetina, factor de células madres y eritropoyetina. Las composiciones de acuerdo con la invención también puede incluir otras angiopoyetinas conocidas tales como Ang-2, Ang4 y Ang-Y, factores de crecimiento tales como proteína morfogénica ósea 1, proteína morfogénica ósea 2, proteína morfogénica ósea 3, proteína morfogénica ósea 4, proteína morfogénica ósea 5, proteína morfogénica ósea 6, proteína morfogénica ósea 7, proteína morfogénica ósea 8, proteína morfogénica ósea 9, proteína morfogénica ósea 10, proteína morfogénica ósea 11, proteína morfogénica ósea 12, proteína morfogénica ósea 13, proteína morfogénica ósea 14, proteína morfogénica ósea 15, receptor IA de la proteína morfogénica ósea, receptor IB de la proteína morfogénica ósea, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, receptor a del factor neurotrófico ciliar, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 1, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 2 alfa, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 2 beta, factor de crecimiento celular endotelial beta, endotelina 1, factor de crecimiento epidérmico, atrayente de neutrófilos derivado epitelial, factor de crecimiento de fibroblastos 4, factor de crecimiento de fibroblastos 5, factor de crecimiento de fibroblastos 6, factor de crecimiento de fibroblastos 7, factor de crecimiento de fibroblastos 8, factor de crecimiento de fibroblastos 8b, factor de crecimiento de fibroblastos 8c, factor de crecimiento de fibroblastos 9, factor de crecimiento de fibroblastos 10, factor de crecimiento de fibroblastos ácido, factor de crecimiento de fibroblastos básico, receptor al del factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, receptor a2 el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, proteína relacionada con el crecimiento, proteína a relacionada con el crecimiento, proteína beta relacionada con el crecimiento, proteína gama relacionada con el crecimiento, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, factor de crecimiento de hepatocitos, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, factor I de crecimiento de tipo insulina, receptor del factor de crecimiento de tipo insulina, factor II de crecimiento de tipo insulina, proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulina, factor de crecimiento de queratinocitos, factor inhibidor de leucemia, receptor alfa del factor inhibidor de leucemia, factor de crecimiento nervioso, receptor del factor de crecimiento nervioso, neurotrofina-3, neurotrofina-4, factor de crecimiento de la placenta, factor de crecimiento de la placenta 2, factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor A de crecimiento derivado de plaquetas, factor AA de crecimiento derivado de plaquetas, factor AB de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor B de crecimiento derivado de plaquetas, factor BB de crecimiento derivado de plaquetas, receptor a del factor de crecimiento derivado de plaquetas, receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de estimulación de crecimiento de células pre-B, factor de células madre, receptor del factor de células madre, factor de crecimiento transformante alfa, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento transformante beta 1, factor de crecimiento transformante beta 1,2, factor de crecimiento transformante beta 2, factor de crecimiento transformante beta 3, factor de crecimiento transformante beta 5, factor de crecimiento transformante beta 1 latente, proteína de unión beta I al factor de crecimiento transformante, proteína de unión beta II al factor de crecimiento transformante, proteína de unión beta III al factor de crecimiento transformante, receptor del factor de necrosis tumoral de tipo I, receptor del factor de necrosis tumoral de tipo II, receptor del activador de plasminógenos de tipo urocinasa y proteínas quiméricas y fragmentos biológica o inmunológicamente activos de los mismos.

La siguiente metodología general descrita en el presente documento proporciona la manera y el proceso para preparar y usar el compuesto de la presente invención y es ilustrativa más que limitante. También se pueden concebir modificaciones adicionales a la metodología proporcionada y además procedimientos nuevos para lograr y cumplir el efecto de la invención. Por consiguiente, se debe entender que puede haber otras realizaciones que estén dentro alcance de la invención como se ha definido por la memoria descriptiva hasta ahora.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados anteriormente en la tabla 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también incluye los compuestos intermedios descritos en los ejemplos y en otras partes de la memoria descriptiva, así como sus sales. La presente invención no debe considerarse limitada a ellos.

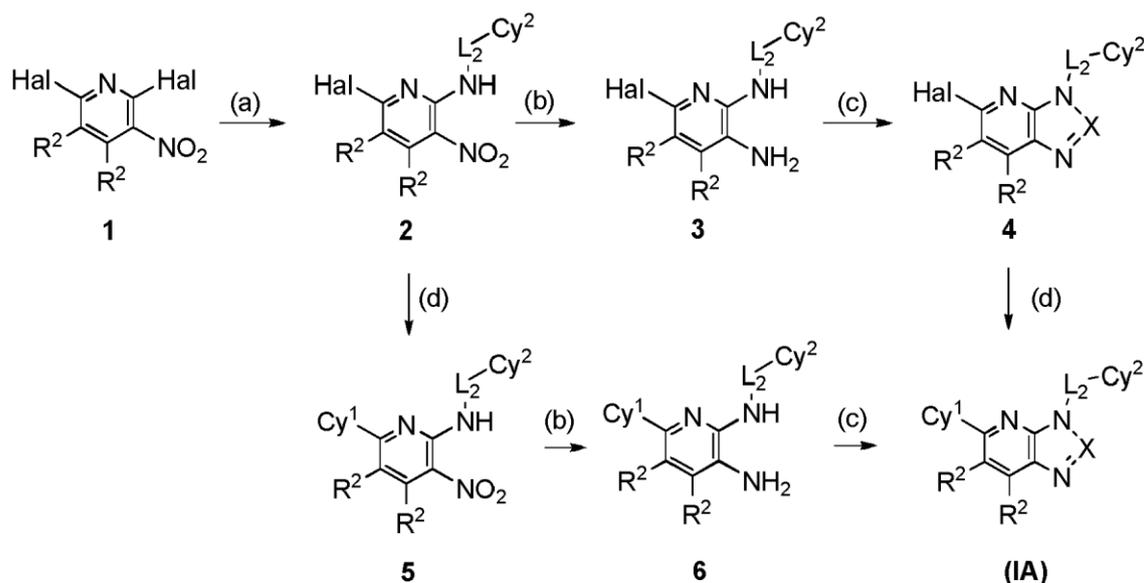
#### PROCEDIMIENTO GENERAL DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los siguientes procesos. A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que las variables (por ejemplo,  $Cy^1$ ,  $R^2$ ,  $L_2$ ,  $X$  y  $Cy^2$ ) cuando se usan en las fórmulas siguientes presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I).

5

**Esquema 1:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula **(IA)** donde  $L_2$  es  $-CR^aR^b-$ , X es  $CR^1$  o N y las otras variables tales como  $Cy^1$ ,  $R^2$  y  $Cy^2$  son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula **(I)**.

Esquema 1



(a)  $Cy^2-L_2-NH_2$ ; base; (b) reducción; (c)  $HNO_2$  [for X = N],  $R^1COOH, \Delta$  [for X =  $CR^1$ ]; (d)  $Cy^1-B(OR)_2$ , base, catalizador de metal de transición

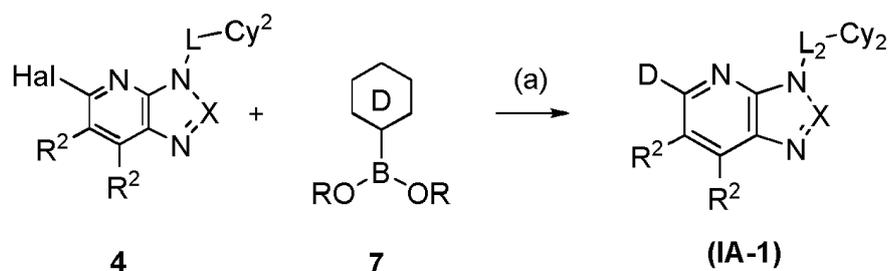
El compuesto de fórmula **(1)** donde Hal representa un halógeno y  $R^2$  es el mismo que se ha descrito anteriormente en relación con la fórmula **(I)** se puede acoplar con un compuesto de fórmula  $Cy^2-L_2-NH_2$  en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio o de potasio, para dar un compuesto de fórmula **(2)** donde  $L_2$  es  $-CR^aR^b-$ . El compuesto de fórmula **(2)** se puede convertir a continuación en un compuesto de fórmula **(3)** mediante reducción con un metal tal como hierro o un haluro de metal tal como cloruro estannoso y un ácido (tal como ácido acético, ácido clorhídrico o cloruro de amonio). El compuesto de fórmula **(3)** se puede ciclar a continuación a un compuesto de fórmula **(4)** donde X = N usando ácido nitroso, generado *in situ* haciendo reaccionar un nitrito de metal alcalino tal como nitrito de sodio con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico. El compuesto de fórmula **(3)** también puede ciclarse para formar un compuesto de fórmula **(4)** donde X =  $CR^1$ , calentando o irradiando con microondas en presencia de  $R^1COOH$  donde  $R^1$  es H o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ . El compuesto de fórmula **(4)** se puede acoplar con un ácido borónico de fórmula  $Cy^1-B(OR)_2$  (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio para dar los compuestos deseados de fórmula **(IA)** donde  $L_2$  es  $-CR^aR^b-$ , X es  $CR^1$  o N y las otras variables tales como  $Cy^1$ ,  $R^2$  y  $Cy^2$  son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula **(I)**

Como alternativa, el compuesto de fórmula **(2)** se puede acoplar con un ácido borónico de fórmula  $Cy^1-B(OR)_2$  (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio para dar un compuesto de fórmula **(5)**. El compuesto de fórmula **(5)** se puede convertir a continuación en un compuesto de fórmula **(6)** mediante reducción con un metal tal como hierro o un haluro de metal tal como cloruro estannoso y un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico o cloruro de amonio. El compuesto de fórmula **(6)** se puede ciclar a continuación a un compuesto de fórmula **(IA)** donde X = N usando ácido nitroso, generado *in situ* haciendo reaccionar un nitrito de metal alcalino tal como nitrito de sodio con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico. El compuesto de fórmula **(6)** también puede ciclarse a un compuesto de fórmula **(IA)** donde X =  $CR^1$ , calentando o irradiando con microondas en presencia de  $R^1COOH$  donde  $R^1$  es H o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ .

**Esquema 2:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **(IA-1)**

donde D es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir y las otras variables tales como L<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>, X y Cy<sup>2</sup> son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (IA-1):

## Esquema 2



5

(a) base, catalizador de metal de transición

Un compuesto de fórmula (4) se puede acoplar con un ácido borónico de fórmula 7 (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio para dar el compuesto de fórmula (IA-1).

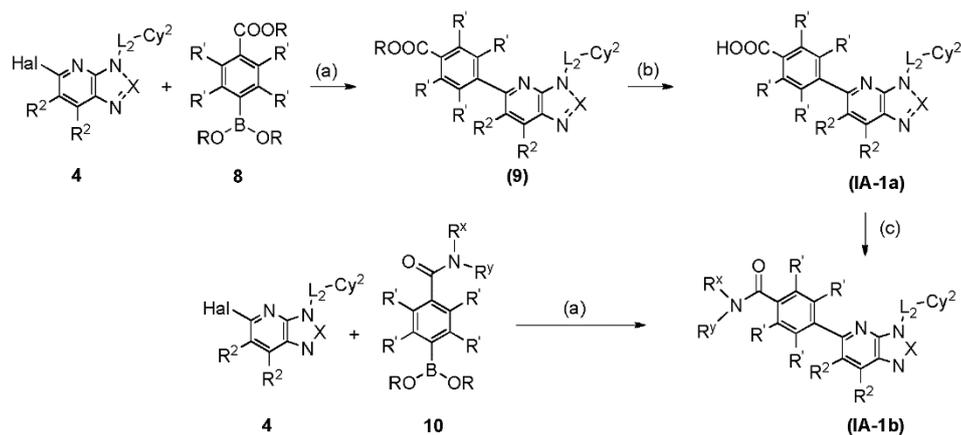
10

Los esquemas 2A y 2B proporcionan una ilustración específica no limitante que cubre algunas de las realizaciones del compuesto de fórmula (IA-1).

**Esquema 2A:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-1) donde D es un fenilo sustituido. En particular, el anillo de fenilo está sustituido por un grupo de fórmula COOR<sup>x</sup> (denominado un compuesto de fórmula (IA-1a)) o CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> (denominado un compuesto de fórmula (IA-1b)) donde R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son los mismos que se describen en el presente documento. Opcionalmente, el anillo de fenilo está además sustituido por uno o más R<sup>1</sup> donde cada R<sup>1</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o sin sustituir.

20

## Esquema 2A

(a) base, catalizador de metal de transición; (b) Hidrólisis; (c) acoplamiento de amida con R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>NH

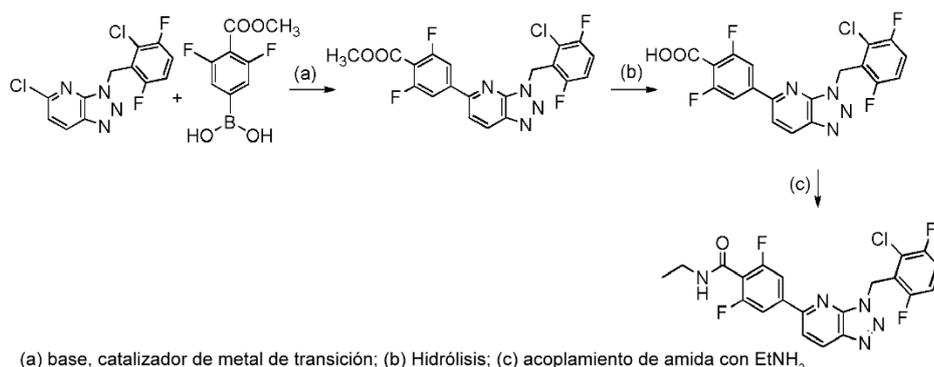
El compuesto de fórmula (4) se puede acoplar con un ácido borónico de fórmula 8 (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio para dar el compuesto de fórmula (9). El compuesto de fórmula (9) se puede hidrolizar en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio para dar el compuesto de fórmula

25

(1A-1a). El compuesto de fórmula (1A-1a) se puede convertir en un compuesto de fórmula (1A-1b) haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>NH en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl), hexafluorofosfato de (benzotriazolil)oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o cualquier otro reactivo de acoplamiento de amida conocido en la técnica. Como alternativa, la conversión puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1A-1a) con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo y posteriormente haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con una amina de la fórmula R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>NH en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (1A-1b) también pueden obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un ácido borónico de fórmula 10 (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo).

10

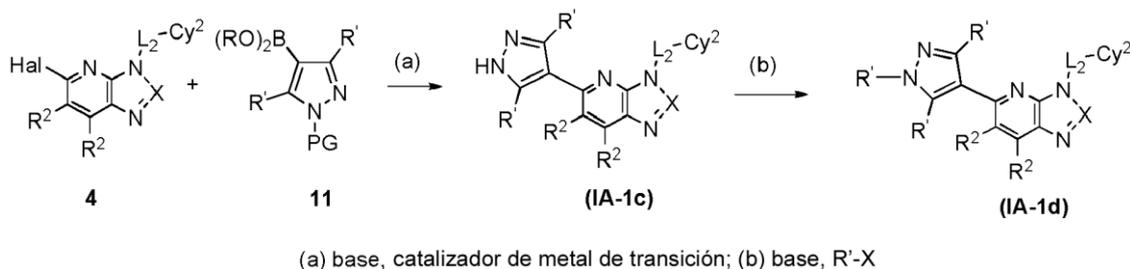
**EJEMPLOS ILUSTRATIVOS PARA EL ESQUEMA 2A**



15 **Esquema 2B:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (1A-1) donde D es un pirazol (denominado compuesto de fórmula (1A-1c)) o pirazol sustituido denominado compuesto de fórmula (1A-1d). En particular, el anillo de pirazol está sustituido por alquilo sustituido o sin sustituir. Opcionalmente, dicho anillo de pirazol se sustituye adicionalmente con uno o más de R<sup>i</sup>; donde R<sup>i</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o sin sustituir.

20

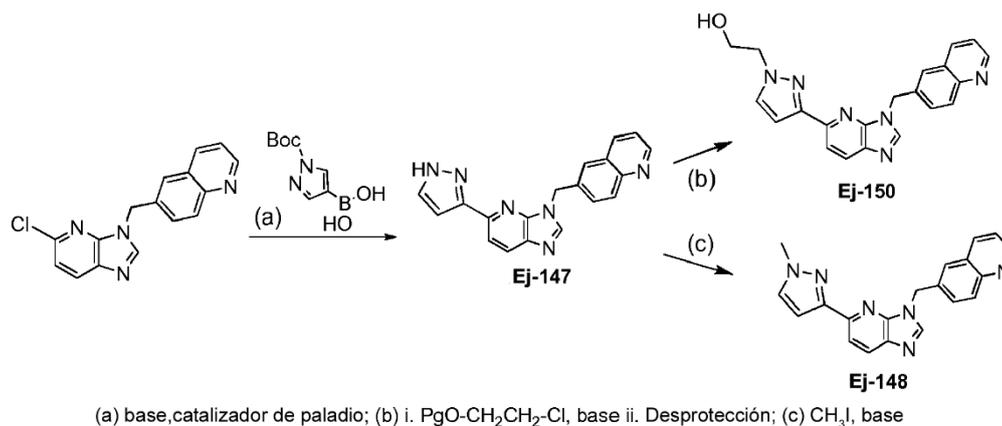
**Esquema 2B**



25 El compuesto de fórmula (4) se puede acoplar con un ácido borónico de fórmula 11 (donde R = H) o su éster (donde R = alquilo) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato de potasio para dar el compuesto de fórmula (1A-1c). El compuesto de fórmula (1A-1c) se puede alquilar con un haluro de alquilo de fórmula R<sup>i</sup>X donde R<sup>i</sup> es alquilo sustituido o sin sustituir en presencia de una base adecuada tal como un hidruro metálico para dar el compuesto de fórmula (1A-1d).

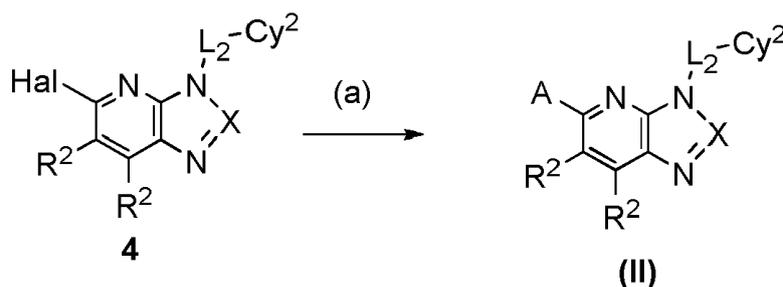
**EJEMPLOS ILUSTRATIVOS PARA EL ESQUEMA 2B**

30



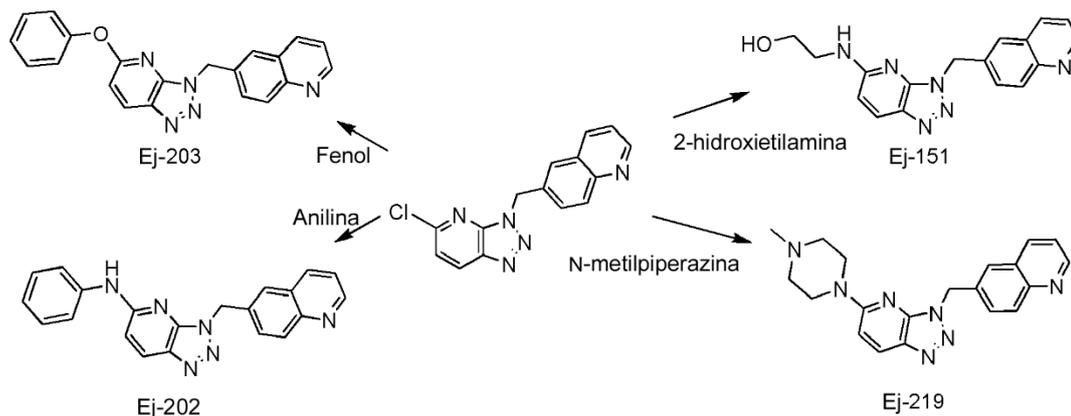
**Esquema 3:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II) y (IIA) donde A es  $-\text{OR}^c$  o  $\text{R}^c\text{R-N}$ ,  $\text{L}_2$  es  $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ , X es  $\text{CR}^1$  o N y las otras variables tales como  $\text{R}^2$  y  $\text{Cy}^2$  son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (II) y (IIA).

Esquema 3



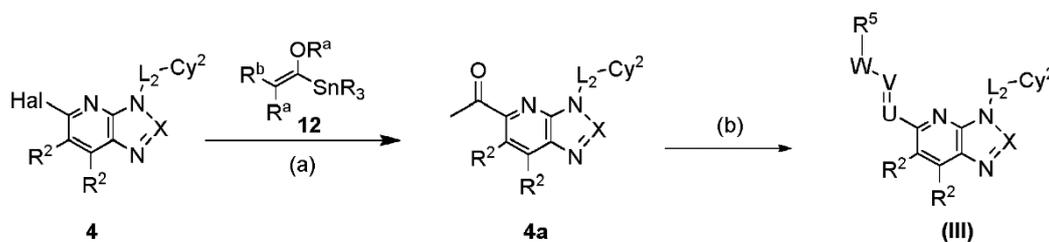
El compuesto de fórmula (4) se puede hacer reaccionar con un compuesto nucleófilo de fórmula AH donde A es  $-\text{OR}^c$  o  $\text{R}^c\text{R-N}$ , en presencia de una base tal como un fluoruro de metal alcalino, carbonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino para dar un compuesto de fórmula (II). Opcionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición tal como acetato de paladio y un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina.

#### 15 EJEMPLOS ILUSTRATIVOS PARA EL ESQUEMA 3



**Esquema 4:** este esquema proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) donde  $L_2$  es  $-CR^aR^b$ , X es CR<sup>1</sup> o N, U es C-CR<sup>3</sup>, V es N, W es O NR<sup>4</sup> y las otras variables tales como R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup> y Cy<sup>2</sup> son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (III).

Esquema 4

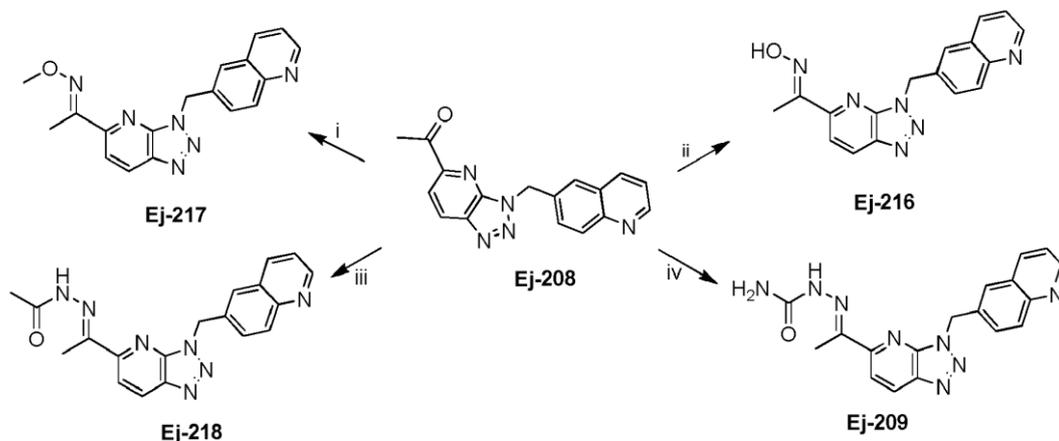


(a) catalizador de metal de transición; (b) R<sup>5</sup>-W-NH<sub>2</sub>

El compuesto de fórmula (4) se puede hacer reaccionar con un compuesto de estaño de fórmula 12 donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son (opcionalmente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> también pueden ser alquilo o arilo) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como tris(dibencilidina)paladio (0) y opcionalmente en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina para dar el compuesto de fórmula (4a). El compuesto de fórmula (4a) se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula R<sup>5</sup>-W-NH<sub>2</sub> o R<sup>5</sup>NCO donde R<sup>5</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento anteriormente y W es O, S o NR<sup>4</sup> para dar el compuesto deseado de fórmula (III).

15

#### EJEMPLOS ILUSTRATIVOS PARA EL ESQUEMA 4



i. Clorhidrato de metoxilamina; ii. Clorhidrato de hidroxilamina; iii. Acetil hidrazida; iv. Semicarbazida

Se pueden usar metodologías similares con ciertas modificaciones conocidas por los expertos en la materia para sintetizar compuestos de fórmula (I), (IA), (IA-1) (II), (IIA), (III), (IIIA), (IIIB) y (IV) donde se debe entender que todas las variables presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I), (IA), (IA-1) (II), (IIA), (III), (IIIA), (IIIB) y (IV) usando intermedios y reactivos adecuados.

### Parte experimental

- 10 A menos que se indique lo contrario, el tratamiento final implica la distribución de la mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica indicadas entre paréntesis, la separación y el secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  de la capa orgánica y la evaporación del disolvente para dar un residuo. A menos que se indique lo contrario, la purificación implica cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (que hierve a 60-80 °C) y acetato de etilo o diclorometano y metanol de polaridad adecuada como las fases móviles. TA implica temperatura ambiente (25-28 °C).

#### Intermedio 1: Quinolín-6-ilmetanamina

- 20 **Etapa 1: Ácido quinolina-6-carboxílico:** a una mezcla de ácido 4-aminobenzoico (175 g, 1,28 mol), 4-nitrofenol (88,75 g, 0,64 mol) y ácido sulfúrico (1,2 lit.), se le añadió glicerol (234,8 g, 2,55 mol) gota a gota a 135 °C. Después de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 3-5 con una solución de hidróxido de sodio al 10 %. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido negro (125 g, 56 %).
- 25 **Etapa 2: Quinolína-6-carboxilato de metilo:** a una solución de ácido quinolina-6-carboxílico (183 g, 1,06 mol) en metanol (1 litro), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (150,7 g, 1,2 mol) a 0 °C y a continuación se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadieron soluciones de diclorometano y carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (150 g, 75 %).
- 30 **Etapa 3: Quinolína-6-carboxamida:** a una solución de quinolina-6-carboxilato de metilo (148 g, 0,79 mol) en metanol (600 ml), se le añadió amoníaco acuoso (800 ml) y a continuación se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido rojo oscuro (120 g, 88 %).
- 35 **Etapa 4: Quinolína-6-carbonitrilo:** a una solución de quinolina-6-carboxamida (177 g, 1,03 mol) en cloroformo (1,5 lit.) y trietilamina (520,15 g, 5,15 mol), se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (540,34 g, 2,57 mol) por debajo de 10 °C. Después de 1,5 h, el pH se ajustó a 7 con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (96 g, 59 %).
- 40 **Etapa 5: Quinolín-6-ilmetanamina:** a una solución de quinolina-6-carbonitrilo (96 g, 0,62 mol) en amoníaco saturado en metanol (1 litro), se le añadió Ni Raney (10 g) y la mezcla se agitó a 1 atm de  $\text{H}_2$  a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite

marrón (80 g, 82 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,83 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (dd, J= 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H).

### Intermedio 2: 2-(quinolin-6-il)propan-2-amina

5

Etapa 1: 2-(quinolin-6-il)propan-2-ol: a una solución enfriada con hielo de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (0,454 g, 18,69 mmol) y metilyoduro (1,16 ml, 18,69 mmol) en dietil éter (15 ml), se añadió quinolina-6-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,67 mmol) en dietil éter (5 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 6N diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y se cromatografió en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,42 g, 84 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,83(dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,34(dd, J= 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,00(d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,95(d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,88(dd, J= 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,50(c, J= 4,1 Hz, 1H), 5,23(s, 1H), 1,51(s, 6H).

10

Etapa 2: 6-(2-azidopropan-2-il)quinolina: 2-(quinolin-6-il)propan-2-ol (0,50 g, 2,67 mmol) y azida de sodio (1,73 g, 26,70 mmol) se añadieron sucesivamente a ácido trifluoroacético enfriado con hielo (20 ml) y se calentaron a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se basificó con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido marrón (0,340 g, 60 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,90(dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,41(d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,06(d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,04(d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,88(dd, J= 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,56(c, J= 4,2 Hz, 1H), 1,71(s, 6H).

20

Etapa 3: 2-(quinolin-6-il)propan-2-amina: a 6-(2-azidopropan-2-il)quinolina (0,100 g, 2,67 mmol) en etanol (3 ml), se le añadió paladio sobre carbono (10 mg, 10 % p/p) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno usando un globo lleno de hidrógeno. Después de 6 h, la masa de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido marrón (0,079 g, 90 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,82(dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,31(d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,02(d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,99(dd, J= 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,93(d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,49(c, J= 4,2 Hz, 1H), 2,06(s, 2H), 1,46 (s, 6H).

25

### 30 Intermedio 3: (7-fluoroquinolin-6-il)metanamina

Etapa 1: 6-Bromo-7-fluoroquinolina: a una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (10 g, 52,62 mmol), sulfato ferroso (3,33 g, 11,97 mmol) y glicerol (15,78 ml), se le añadió lentamente ácido sulfúrico (9,15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 10-12 con una solución de hidróxido de sodio al 10 %. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,9 g, 44 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,96 (dd, J= 4,3, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,81 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,3, 4,3 Hz, 1H).

35

40

Etapa 2: 7-Fluoroquinolina-6-carbonitrilo: a una solución de 6-bromo-7-fluoroquinolina (4,90 g, 22,12 mmol) en dimetilacetamida (38 ml), ferrocianuro de potasio (2,65 g, 4,86 mmol) y carbonato de sodio (2,34 g, 22,12 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (0,248 g, 1,10 mmol) en nitrógeno y se calentó a 120 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,2g, 86 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,05 (dd, J= 4,1, 2,9 Hz, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,90 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,3 Hz, 1H).

45

Etapa 3: (7-Fluoroquinolin-6-il)metanamina: a 7-fluoroquinolina-6-carbonitrilo (1,00 g, 5,813 mmol), se añadieron metanol saturado con amoniaco (13.5 ml) y Ni Raney (1,27 g) y se hidrogenaron a 50-60 psi durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (0,80 g, 78 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,85 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J= 3,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,90 (s a, 2H).

50

Intermedio 4: 6-Cloro-3-nitro-N-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2-amina: a una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,62 g, 8,42 mmol) en etanol (30 ml), se le añadió carbonato de sodio (2,34 g, 22,12 mmol) a TA y se enfrió a 0 °C seguido de la adición del intermedio 1 (2 g, 12,64 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con

60

diclorometano:metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 50 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,35 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 8,85 (dd, J= 4,0, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, J= 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J= 6,1 Hz, 2H).

5

**Intermedio 5: 6-cloro-N-(4-fluorobencil)-3-nitropiridin-2-amina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (2,1 g, 70 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 4 a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,05 g, 10,65 mmol), 4-fluorobencilamina (2,0 g, 15,98 mmol), etanol (50 ml) y carbonato de sodio (2,94 g, 27,80 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,21 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 10 7,43 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,79 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J= 6,1 Hz, 2H).

**Intermedio 6: 6-cloro-N-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3-nitropiridin-2-amina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,14 g, 61 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 4 a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,724 g, 3,75 mmol), 2-cloro-3,6-difluorobencilamina (1,0 g, 5,63 mmol), etanol (25 15 ml) y carbonato de sodio (2,94 g, 27,80 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,94 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dt, J= 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,34 (dt, J= 9,3, 4,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J= 5,5 Hz, 2H).

**Intermedio 7: 6-cloro-3-nitro-N-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)piridin-2-amina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,860 g, 47 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 4 a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,55 g, 8,05 mmol), intermedio 2 (1,0 g, 5,36 mmol), etanol (35 ml) y carbonato de sodio (2,34 g, 22,12 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,84 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,49 20 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 1,89 (s, 6H).

25

**Intermedio 8: 6-Cloro-N-((7-fluoroquinolin-6-il) metil)-3-nitropiridin-2-amina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,750 g, 50 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 4 a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,31 g, 6,81 mmol), intermedio 3 (0,80 g, 4,54 mmol), etanol (15 ml) y carbonato de sodio (0,838 g, 7,90 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,27 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 30 8,49 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J= 5,9 Hz, 2H).

**Intermedio 9: 6-cloro-N2-(quinolin-6-ilmetil)piridina-2,3-diamina:** se añadieron cloruro estannoso (0,258 g, 1,143 mmol) y HCl conc. (3 ml) al intermedio 4 (0,180 g, 0,571 mmol) a TA y se agitó durante 1 h. Después de 1 hora, se añadieron cloruro estannoso (0,258 g, 1,143 mmol) y HCl conc. (2 ml) y se mantuvieron durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a ca. (aprox.) 8 con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. (0,150 g, 92 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,85 (dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (dd, J= 8,7, 1,8 35 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,70 (s, 2H).

**Intermedio 10: 6-cloro-N2-(4-fluorobencil)piridina-2,3-diamina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,3 g, 99 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 9 a partir del intermedio 5 45 (1,5 g, 5,33 mmol), cloruro estannoso (4,09 g, 18,13 mmol) y HCl conc. (11,5 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,38 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,71 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,43 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,47 (d, J= 5,6 Hz, 2H).

**Intermedio 11: 6-cloro-N2-(2-cloro-3,6-difluorobencil)piridina-2,3-diamina:** se añadió polvo de hierro (2,0 g, 35,81 mmol) a una solución del intermedio 6 (1,0 g, 2,99 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió HCl conc. (1,5 ml) a TA y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Se añadió agua con hielo al residuo y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,67 g, 74 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,47 (dt, J= 9,0, 4,8 50 Hz, 1H), 7,34 (dt, J= 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,13 (t, J= 4,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,55 (d, J= 3,5 Hz, 2H).

**Intermedio 12: 6-cloro-N2-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)piridina-2,3-diamina:** se añadió ácido acético (30 ml) a TA a una mezcla del intermedio 7 (2,0 g, 5,83 mmol) y polvo de hierro (1,6 g, 29,17 mmol) y se agitó durante 12 h. La 60 mezcla de reacción se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,42 g, 77 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,80 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,79 (s, 6H).

5

Intermedio 13: 6-Cloro-N2-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)piridina-2,3-diamina: el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,550 g, 74 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **9** a partir del intermedio **8** (0,750 g, 2,25 mmol), cloruro estannoso (2,28 g, 10,14 mmol) y HCl conc. (13 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,87 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,2, 4,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J= 5,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,72 (d, J= 5,3 Hz, 2H).

10

**Intermedio 14: 6-((5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

15 El intermedio **9** (0,220 g, 0,772 mmol) se disolvió en ácido acético (1,3 ml) y se enfrió a 5 °C. Se añadió lentamente nitrito de sodio (0,063 g, 0,927 mmol) en 0,35 ml de agua seguido de ácido sulfúrico (0,09 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,220 g, 96 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,69 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H).

20

**Intermedio 15: 5-cloro-3-(4-fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (1,0 g, 76 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **10** (1,3 g, 5,17 mmol), ácido acético (9 ml), nitrito de sodio (0,428 g, 6,20 mmol), agua (2,4 ml) y ácido sulfúrico (0,58 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,90 (s, 2H).

25

30 **Intermedio 16: 5-cloro-3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,66 g, 98 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **11** (0,65 g, 2,13 mmol), ácido acético (4 ml), nitrito de sodio (0,177 g, 2,56 mmol), agua (0,93 ml) y ácido sulfúrico (0,58 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, J= 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (dt, J= 9,2, 4,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

35

**Intermedio 17: 6-(2-(5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)quinolina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (1,1 g, 91 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **12** (1,20 g, 3,83 mmol), ácido acético (7,2 ml), nitrito de sodio (0,317 g, 4,604 mmol), agua (2,8 ml) y ácido sulfúrico (0,5 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,88 (dd, J= 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,44 (s, 6H). Masa: 323,76 (M<sup>+</sup>).

40

**Intermedio 18: 6-((5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-7-fluoroquinolina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,345 g, 62 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **13** (0,540 g, 1,78 mmol), ácido acético (3,1 ml), nitrito de sodio (0,148 g, 2,13 mmol), agua (0,8 ml) y ácido sulfúrico (0,2 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,91 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 11,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,11 (s, 2H).

45

**Intermedio 19: 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol**

50

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol: se añadió una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24,62 mmol) en dietil éter (10 ml) a una solución enfriada con hielo de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (1,7 g, 73,88 mmol) y yoduro de metilo (4,58 ml, 73,88 mmol) en dietil éter (50 ml). La mezcla se calentó y se agitó a TA durante 12 h, y se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 6 N dil. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color rojo (5 g, 94 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,40 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 9,9, 1,9 Hz, 1H), 5,17 (c, J= 6,4 Hz, 1H), 1,49 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

55

Etapa 2: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona: a una solución del intermedio **19 (etapa 1)** (5,0 g, 22,82 mmol) en DMF (25 ml), se le añadió dicromato de piridinio (12,8 g, 34,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla

60

de reacción se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color rojo (4,1 g, 84 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,76(t, J= 8,3 Hz, 1H), 7,73(dd, J= 10,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55(dd, J= 5,2, 1,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

5

**Etapa 3: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ol:** se siguió un procedimiento similar al descrito en la etapa 1 para obtener el producto en bruto a partir de magnesio (0,33 g, 73,88 mmol), metilioduro (0,856 ml, 13,69 mmol), dietil éter (10 ml) y el intermedio de la etapa 2 (1 g, 4,56 mmol) en dietil éter (10 ml). La purificación por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo dio el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,5 g, 47 % de rendimiento).

10 <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,48 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21(dd, J= 11,3, 1,9 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,60 (s, 6H).

**Etapa 4: 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol:** se añadieron acetato de potasio (0,404 g, 4,11 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,575 g, 2,26 mmol) a una solución del intermedio de la etapa 3 (0,4800 g, 2,05 mmol) en dioxano (16 ml) y la solución se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,084 g, 0,102 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,450 g, 61 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,55 (s, 1H), 7,54 (d, J= 4,8 Hz, 20 1H), 7,46 (d, J= 12,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 1,63 (d, J= 5,5 Hz, 6H), 1,33 (s, 12H).

#### Intermedio 20: 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**Etapa 1: 4-bromo-2-fluoro-1-isopropoxibenceno:** a una solución de 4-bromo-3-fluorófenol (10 g, 52,35 mmol) en THF (100 ml), se le añadieron alcohol isopropílico (4,8 ml, 62,62 mmol) y trifenilfosfina (20,6 g, 78,52 mmol) y se calentaron a 45 °C, seguido de diisopropilazodicarboxilato (15,4 ml, 78,52 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (13,1 g, 99 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

30 **Etapa 2: 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (13,9 g, 99 %) usando el procedimiento descrito en la etapa 4 para el intermedio **19** a partir del producto de la etapa 1 (12,5 g, 53,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (15 g, 58,96 mmol), acetato de potasio (10,52 g, 107,2 mmol), dioxano (125 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,4 g, 5,36 mmol) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

35

**Intermedio 21: 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,600 g, 70 %) usando el procedimiento descrito en la etapa 4 para el intermedio **19** a partir de 4-bromo-2-metilbenzamida (0,700 g, 3,27 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,913 g, 3,59 mmol), acetato de potasio (0,96 g, 9,81 mmol), dioxano (12 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,080 g, 40 0,098 mmol) que se usó sin caracterización en la siguiente etapa.

#### Intermedio 22: 2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,75 g, 69 %) usando el procedimiento descrito en la etapa 4 para el intermedio **19** a partir de 5-bromo-2-clorobenzamida (0,800 g, 3,83 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,07 g, 4,21 mmol), acetato de potasio (1,12 g, 11,49 mmol), dioxano (10,5 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,083 g, 0,102 mmol) que se usó sin caracterización en la siguiente etapa.

45

#### Intermedio 23: Trifluoroacetato de 3-amino-N,N-dimetilpropanamida:

50 a una solución de ácido N-boc-3-aminopropanoico (0,150 g, 0,793 mmol) en DMF (1,5 ml), se le añadieron N-etildisopropilamina (0,205 g, 1,58 mmol) y HATU (0,301 g, 0,793 mmol) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,065 g, 0,793 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar 55 3-(dimetilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al producto obtenido, se agitó durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (0,090 g, 40 %).

#### Intermedio 24: Trifluoroacetato de 2-amino-N,N-dimetilacetamida:

60

se obtuvo 2-(dimetilamino)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 69 %) usando el procedimiento descrito en el intermedio **23** a partir de *N*-*boc*-glicina (0,150 g, 0,856 mmol), DMF (1,5 ml), *N*-etildiisopropilamina (0,221 g, 1,70 mmol), HATU (0,325 g, 0,856 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,069 g, 0,856 mmol). El producto se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), se agitó durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato (0,100 g, 46 %).

**Intermedio 25: Trifluoroacetato de 2-amino-1-(pirrolidin-1-il)etanona:**

Se preparó 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 61 %) usando el procedimiento descrito en el intermedio **23** a partir de *N*-*boc*-glicina (0,150 g, 0,856 mmol), DMF (1,5 ml), *N*-etildiisopropilamina (0,110 g, 0,856 mmol), HATU (0,325 g, 0,856 mmol) y pirrolidina (0,061 g, 0,856 mmol). El producto se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), se agitó durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato (0,100 g, 41 %).

15 Intermedio 26: Trifluoroacetato de 3-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona: se preparó 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo (0,080 g, 40 %) usando el procedimiento descrito en el intermedio **23** a partir de ácido *N*-*boc*-3-aminopropiónico (0,150 g, 0,793 mmol), DMF (1,5 ml), *N*-etildiisopropilamina (0,205 g, 1,58 mmol), HATU (0,301 g, 0,793 mmol) y pirrolidina (0,056 g, 0,793 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al producto, se agitó durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (0,080 g, 40 %).

20

**Intermedio 27: Trifluoroacetato de 3-amino-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona:**

se preparó 2-oxo-2-(piperidin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo usando el procedimiento descrito en el intermedio **23** a partir de ácido *N*-*boc*-3-aminopropiónico (0,250 g, 1,32 mmol), DMF (2,5 ml) *N*-etildiisopropilamina (0,171 g, 1,32 mmol), HATU (0,503 g, 1,32 mmol) y piperidina (0,225 g, 2,64 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al producto, se agitó durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (0,120 g, 34 %).

**Intermedio 28: Trifluoroacetato de 3-amino-1-morfolinopropan-1-ona:**

30

se preparó 3-morfolino-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo usando el procedimiento descrito en el intermedio **23** a partir de ácido *N*-*boc*-3-aminopropiónico (0,250 g, 1,32 mmol), DMF (2,5 ml), *N*-Etildiisopropilamina (0,171 g, 1,32 mmol) y HATU (0,503 g, 1,32 mmol) y morfolina (0,230 g, 2,64 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al producto, se agitó durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (0,120 g, 33 %).

35

**Intermedio 29: 6-((5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el intermedio 9 (0,200 g, 0,702 mmol) se disolvió en ácido fórmico (1,0 ml) y se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 7-8 con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón amarillento (0,200 g, 97 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,88 (dd, *J*= 4,0, 1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, *J*= 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*= 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H).

45

Intermedio 30: 6-cloro-3-nitro-*N*-(1-(quinolin-6-il)etil)piridin-2-amina: el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,785 g, 50 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **4** a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,924 g, 4,78 mmol), 1-(quinolin-6-il)etanamina (1,25 g, 7,25 mmol), etanol (7 ml) y carbonato de sodio (1,32 g, 12,54 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,86 (dd, *J*= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*= 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,89 (dd, *J*= 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (c, *J*= 4,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 5,57 (quintuplete, *J*= 7,1 Hz, 1H), 1,69 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H).

50

**Intermedio 31: 6-(1H-pirazol-4-il)-*N*2-(1-(quinolin-6-il)etil)piridina-2,3-diamina;**

55

A una solución de intermedio **30** (0,20 g, 0,608 mmol) y pinacol éster del ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-1H-pirazol-4-borónico (0,229 g, 0,778 mmol) en dioxano (4 ml), se le añadieron carbonato de potasio (0,279 g, 2,02 mmol) y agua (0,8 ml) y se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,055 g, 0,047 mmol) en nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión

60

reducida para proporcionar el compuesto de pirazol en bruto en forma de un sólido amarillo (0,219 g). A una solución de este intermedio en HCl conc. (3 ml), se le añadió cloruro estannoso (0,750 g, 18,13 mmol) a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 7-8 con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,194 g, 97 %) que se usó tal cual para la siguiente etapa.

**Intermedio 32: 6-cloro-N-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina**

10 **Etapa 1: ácido 2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)acético:** una mezcla de ácido 4-amino-2,6-difluorofenilacético (3,2 g, 17,1 mmol), sulfato ferroso (1,04 g, 3,76 mmol), nitrobenzoceno (1,05 ml, 10,26 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. en glicerol (5,2 ml) se calentó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió metanol (28 ml) seguido de NaOH 6 N ac. (28 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se acidificó con HCl conc. a pH 3,0. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El precipitado se calentó a reflujo con metanol, se filtró en condiciones de calor y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (1 g, 25 %) en forma de un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,72 (sa, 1H), 8,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 8,47 (d, J = 8,4, 1H); 7,71 (d, J = 9,7, 1H); 7,62 (dd, J = 8,4, 4,1, 2H); 3,85 (s, 2H).

20 **Etapa 2: (5,7-difluoroquinolin-6-il)metanamina:** se añadieron difenil fosforil azida (0,5 ml, 2,32 mmol), trietilamina (0,34 ml, 2,43 mmol) y *tert*-butanol (1,3 ml, 13,78 mmol) a una solución del producto de la etapa 1 (0,5 g, 2,24 mmol) en dioxano (6,5 ml) y se calentaron a 110 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA y se distribuyó entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10 % ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dejar un residuo marrón que se disolvió en dioxano (5 ml) y diclorometano (1,5 ml) y se trató con éter saturado con HCl (10 ml) y se agitó a TA durante una noche. Después de eliminar completamente los disolventes, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. al residuo y se extrajo en acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna dio el compuesto del título en forma de una mezcla que contenía aproximadamente el 35 % en moles de 1,3-bis((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)urea, que se usó tal cual en la siguiente etapa. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,95 (d, J = 3,8 Hz, 2H); 8,45 (dd, J = 7,5, 5,2, 2H); 7,65 (d, J = 10,9, 2H); 7,59 (dd, J = 8,29, 4,2, 2H); 6,50 (t, J = 5,6, 1H), 4,44 (d, J = 5,6, 2H); 3,90 (s, 2H).

30 **Etapa 3: 6-cloro-N-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,050 g, 5 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 4 a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,40 g, 7,73 mmol), (5,7-difluoroquinolin-6-il)metanamina (1,00 g, 5,15 mmol), etanol (10 ml) y carbonato de sodio (0,97 g, 9,22 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,09 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

**Intermedio 33: 6-cloro-N<sub>2</sub>-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)piridina-2,3-diamina:**

40 el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,080 g, 73 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 9 a partir del intermedio 32 (0,12 g, 0,342 mmol), cloruro estannoso (0,347 g, 1,54 mmol) y HCl conc. (2 ml) que se usó tal cual para la siguiente etapa.

45 **Intermedio 34: 6-((5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-5,7-difluoroquinolina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,068 g, 83 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 14 a partir del intermedio 33 (0,080 g, 0,249 mmol), ácido acético (0,4 ml), nitrito de sodio (0,020 g, 0,299 mmol), agua (0,2 ml) y ácido sulfúrico (0,1 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

50 **Intermedio 35: 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida:**

55 el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,75 g, 69 %) usando el procedimiento descrito en la etapa 4 para el intermedio 19 a partir de 4-bromo-2-clorobenzamida (0,500 g, 2,13 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,595 g, 2,34 mmol), acetato de potasio (0,627 g, 6,39 mmol), dioxano (3,6 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,052 g, 0,063 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,14 (s, 12H).

**Intermedio 36: N-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-6-cloro-3-nitropiridin-2-amina:**

60

el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,460 g, 9 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **4** a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (4,75 g, 24,66 mmol), benzo[d]tiazol-6-ilmetanamina (2,70 g, 16,44 mmol), etanol (50 ml) y carbonato de sodio (3,03 g, 28,60 mmol) que se usó tal cual para la siguiente etapa.

5

Intermedio 37: N2-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-6-cloropiridina-2,3-diamina: el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,360 g, 88 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **9** a partir del intermedio **36** (0,450 g, 1,40 mmol), cloruro de estaño (1,42 g, 6,31 mmol) y HCl conc. (7,5 ml) que se usó tal cual para la siguiente etapa.

10

**Intermedio 38: 6-((5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,068 g, 83 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **37** (0,350 g, 0,249 mmol), ácido acético (1,75 ml), nitrito de sodio (0,099 g, 1,44 mmol), agua (0,8 ml) y ácido sulfúrico (0,4 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H).

15

**Intermedio 39:** 6-cloro-N2-(1-(quinolin-6-il)etil)piridina-2,3-diamina: el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido (0,600 g, 74 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **9** a partir del intermedio **30** (0,900 g, 2,72 mmol), cloruro estannoso (2,77 g, 12,28 mmol) y HCl conc. (1,5 ml) que se usa sin purificación para la siguiente etapa.

20

**Intermedio 40: 6-(1-(5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)etil)quinolina:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,500 g, 84 %) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **14** a partir del intermedio **39** (0,575 g, 1,91 mmol), ácido acético (3,5 ml), nitrito de sodio (0,159 g, 2,30 mmol), agua (1 ml) y ácido sulfúrico (0,3 ml). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,90 (dd, J= 4,0, 2,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (dd, J= 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,3, 4,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,50 (c, J= 7,1 Hz, 1H), 2,29 (d, J= 7,2 Hz, 3H).

25

**Intermedio 41: 4-bromo-2-(trifluorometil)benzamida:** se añadió cloruro de tionilo (10 ml) al ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 3,71 mmol, preparado como describe Hattori y col. en Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2198) y se mantuvo a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió amoníaco acuoso al 25 % (7 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,500 g, 50 %) que se usa tal cual para la siguiente etapa.

35

**Intermedio 42: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida:** el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (0,30 g, 50 %) usando el procedimiento descrito en la etapa 4 para el intermedio **19** a partir del intermedio **41** (0,500 g, 1,86 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,705 g, 2,77 mmol), acetato de potasio (0,743 g, 7,57 mmol), dioxano (4,6 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,061 g, 0,067 mmol) que se usó sin purificación para la siguiente etapa.

40

## Ejemplos

### Ejemplo 1

45

#### 6-((5-(4-Metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

A una solución de intermedio **14** (0,120 g, 0,405 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (0,078 g, 0,519 mmol) en dioxano (2,4 ml), se le añadieron carbonato de potasio (0,186 g, 1,35 mmol) y agua (0,5 ml) y se desgasificó durante 30 minutos.

50

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,037 g, 0,032 mmol) en nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,084 g, 56 %). PdF.: 144-146 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 8,06 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,83 (dd, J= 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,18 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 367,95 (M<sup>+</sup>).

55

### Ejemplo 2

60

#### 6-((5-(3-Metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,120 g, 0,405 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,078 g, 0,519 mmol), carbonato de potasio (0,186 g, 1,35 mmol), dioxano (2,4 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,037 g, 0,032 mmol). Sólido amarillo (0,080 g, 53 %). PdF.: 133-135 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,0,1,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J= 10,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J= 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 368,02 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3

#### 3-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,140 g, 0,473 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (0,098 g, 0,605 mmol), carbonato de potasio (0,217 g, 1,57 mmol), dioxano (2,8 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,043 g, 0,032 mmol) para dar el compuesto del título cuantitativamente.

### Ejemplo 4

#### 20 (3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol

Se añadió borohidruro de sodio (0,018 g, 0,493 mmol) a una solución del ejemplo 3 (0,180 g, 0,493 mmol) en metanol (4 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por 25 cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,044 g, 24 %). PdF.: 191-193 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,12 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 8,7,2,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 6,20 (s, 2H), 5,30 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 5,4 Hz, 2H). MS (m/z): 368,37 (M<sup>+</sup> + 1).

### Ejemplo 5

#### 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,140 g, 0,473 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,098 g, 0,605 mmol), carbonato de potasio (0,217 g, 1,57 mmol), dioxano (2,8 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,043 g, 0,032 mmol). Sólido marrón (0,100 g, 58 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10,10 (s, 1H), 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,39 (dd, J= 8,4, 1,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 40 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,7,2,0 Hz, 1H), 7,51 (c, J= 4,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H).

### Ejemplo 6

#### 45 (4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol

A una solución del ejemplo 5 (0,180 g, 0,493 mmol) en metanol (4 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió borohidruro de sodio (0,018 g, 0,493 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del 50 título en forma de un sólido amarillo (0,070 g, 39 %). PdF.: 187-189 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,12 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 8,7,2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,20 (s, 2H), 5,32 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 5,7 Hz, 2H). MS (m/z): 367,88 (M<sup>+</sup>).

### 55 Ejemplo 7

#### 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 60 (0,130 g, 0,439 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,100 g, 0,562 mmol), carbonato de potasio (0,202 g, 1,46

mmol), dioxano (2,6 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,040 g, 0,035 mmol). Sólido blanquecino (0,100 g, 57 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2,1,8 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,21 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,6,2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

5

**Ejemplo 8****Ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico**

10 A una solución del ejemplo 7 (0,095 g, 0,240 mmol) en metanol (1,4 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,028 g, 1,20 mmol) en agua (0,36 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a (aprox.) 7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,070 g, 76 %). PdF.: 245-247 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,18 (s, 1H), 8,88 (dd, J= 4,1,1,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,84 (dd, J= 8,7,2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,4,4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H). MS (m/z): 381,88 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9****20 N-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

Al ejemplo 8 (0,050 g, 0,131 mmol) se calentó a reflujo con cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 h. El cloruro de tionilo se evaporó y el residuo se enfrió a 0 °C y se añadió una metilamina etanólica al 50 % (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,020 g, 39 %). PdF.: 220-222 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2,1,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,57 (c, J= 4,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 1,6 Hz, 2H), 8,33 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,84 (dd, J= 8,7,1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 2,81 (d, J= 4,5 Hz, 3H). MS (m/z): 394,97 (M<sup>+</sup>).

**30 Ejemplo 10****4-(3-(4-Fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 15 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,073 g, 0,487 mmol), carbonato de potasio (0,175 g, 1,26 mmol), dioxano (2,3 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,035 g, 0,030 mmol). Sólido marrón (0,095 g, 68 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10,11 (s, 1H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,24 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,01 (s, 2H).

**40 Ejemplo 11****(4-(3-(4-Fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol**

A una solución del ejemplo 10 (0,095 g, 0,259 mmol) en metanol (2 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió borohidruro de sodio (0,010 g, 0,259 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,040 g, 46 %). PdF.: 210-213 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,61 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,32 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J= 5,7 Hz, 2H). MS (m/z): 335,05 (M<sup>+1</sup>).

**Ejemplo 12****2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo**

55

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,300 g, 1,01 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,257 g, 1,29 mmol), carbonato de potasio (0,466 g, 13,37 mmol), dioxano (6 ml), agua (1,2 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,093 g, 0,081 mmol). Sólido de color marrón (0,300 g, 71 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2,1,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J= 8,4,1,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,7,2,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H).

60

Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

### Ejemplo 13

#### 5 Ácido 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico

A una solución del ejemplo 12 (0,230 g, 0,556 mmol) en metanol (3,5 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,132 g, 5,56 mmol) en agua (0,9 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,130 g, 61 %). PdF.: 254-257 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,43 (s, 1H), 8,88 (dd, J= 4,2,1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,04 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,8,2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,4,4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H). MS (m/z): 400,01 (M<sup>+</sup>+1).

### Ejemplo 14

15

#### 2-Fluoro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Al ejemplo 13 (0,045 g, 0,112 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió metilamina en etanol (solución al 50 %, 3 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,015 g, 32 %). PdF.: 212-214 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2,1,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,23 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 8,8,2,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,1 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 2,80 (d, J= 4,6 Hz, 3H). MS (m/z): 412,96 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 15

#### 30 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Al ejemplo 13 (0,045 g, 0,112 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió amoniaco acuoso (solución al 25 %, 3 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,025 g, 56 %). PdF.: 198-200 °C <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2,1,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J= 8,5,1,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,04 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H). MS (m/z): 398,89 (M<sup>+</sup>).

### 40 Ejemplo 16

#### (2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol

A una solución del ejemplo 12 (0,130 g, 0,314 mmol) en THF (1,3 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió DIBAL-H (25 % en tolueno, 0,84 ml, 1,25 mmol) agitado a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,030 g, 25 %). PdF.: 202-204 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J= 8,0,1,5 Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,7,1,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,41 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J= 5,6 Hz, 2H). MS (m/z): 386,01 (M<sup>+</sup>+1).

### Ejemplo 17

#### 55 4-(3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoato de metilo:

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 16 (0,300 g, 0,951 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,241 g, 1,21 mmol), fosfato de potasio (0,606 g, 2,856 mmol), tolueno (10 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,088 g, 0,076 mmol). Sólido de color marrón (0,380 g, 92 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (d, J=

7,2 Hz, 1H), 8,06 (t,  $J= 8,0$  Hz, 1H), 7,53 (dt,  $J= 8,9,5,2$  Hz, 1H), 7,46 (dt,  $J= 9,1,4,2$  Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

### Ejemplo 18

#### 5 Ácido 4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-fluorobenzoico

A una solución del ejemplo 17 (0,300 g, 0,725 mmol) en metanol (1 ml), THF (2 ml), se le añadió hidróxido de sodio (0,150 g, 3,75 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,120 g, 41 %). PdF.: 211-213 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,65 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,83 (t,  $J= 7,4$  Hz, 1H), 7,60 (dt,  $J= 9,1,4,8$  Hz, 1H), 7,46 (dt,  $J= 9,0,4,0$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H). MS (m/z): 418,70 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 19

15

#### 4-(3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida

Al ejemplo 18 (0,100 g, 0,250 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (2 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió metilamina en etanol (solución al 50 %, 3 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,030 g, 27 %). PdF.: 213-215 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,69 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,22 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J= 7,4$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J= 11,2$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J= 7,8$  Hz, 1H), 7,61 (dt,  $J= 8,8,4,7$  Hz, 1H), 7,45 (dt,  $J= 9,2,4,3$  Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,80 (d,  $J= 4,3$  Hz, 3H). MS (m/z): 431,80 ( $M^+$ ).

25

### Ejemplo 20

#### N-(2-Hidroxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Al ejemplo 8 (0,090 g, 0,235 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió etanolamina (5 ml) y se agitó durante 1 h. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,022 g, 22 %). PdF.: >260 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (d,  $J= 2,9$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,57 (t,  $J= 5,4$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J= 8,3$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,84 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,3,4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,76 (t,  $J= 5,3$  Hz, 1H), 3,53 (c,  $J= 6,0$  Hz, 2H), 3,36 (t,  $J= 6,0,4,3$  Hz, 2H).

### Ejemplo 21

#### 40 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Al ejemplo 8 (0,050 g, 0,131 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (1 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió amoniaco acuoso (solución al 25 %, 3 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,020 g, 40 %). PdF.: 229-231 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,1,1,5$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,38 (dd,  $J= 7,4$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J= 8,3$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J= 8,9$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 4H), 7,84 (dd,  $J= 8,8,1,9$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,4,4,2$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,22 (s, 2H). MS (m/z): 380,90 ( $M^++1$ ).

### 50 Ejemplo 22

#### 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de litio

Al ejemplo 8 (0,010 g, 0,026 mmol), en metanol, se le añadió hidróxido de litio (1,09 mg) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró completamente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,010 g, 98 %). PdF.: >280 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (d,  $J= 2,7$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J= 8,1$  Hz, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d,  $J= 8,9$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J= 8,1$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J= 7,3$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,2,4,1$  Hz, 1H), 6,20 (s, 2H).

### 60 Ejemplo 23

**6-((5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

a una solución de intermedio **14** (0,120 g, 0,405 mmol) y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (0,107 g, 0,519 mmol) en dioxano (2,4 ml), se le añadieron carbonato de potasio (0,186 g, 1,35 mmol) y agua (0,5 ml) y se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (0,037 g, 0,032 mmol) en nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris (0,090 g, 53 %). PdF.: 140-142 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 80 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 8,7,1,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,1 Hz, 2H), 6,22 (s, 2H). MS (m/z): 421,92 (M<sup>+</sup>).

**15 Ejemplo 24****3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol**

A una solución del ejemplo 2 (0,110 g, 0,299 mmol) en diclorometano (1 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 0,82 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,030 g, 28 %). PdF.: 255-257 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,70(s,1H), 8,88 (dd, J= 4,1,2,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,7,1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 7,9,1,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H). MS (m/z): 354,02 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 25****30 6-((5-(3-difluorometoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

A una solución de intermedio **14** (0,100 g, 0,405 mmol) y ácido 3-difluorometoxifenilborónico (0,081 g, 0,438 mmol) en dioxano (3 ml), se le añadieron carbonato de potasio (0,155 g, 1,12 mmol) y agua (0,5 ml) y se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (**0**) (0,031 g, 0,032 mmol) en nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,046 g, 29 %). PdF.: 122-125 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,84 (dd, J= 8,7,1,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (dd, J= 8,1,2,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H). MS (m/z): 403,79 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 26****45 (4-Metilpiperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona**

A una solución del ejemplo **8** (0,100 g, 0,262 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,042 g, 0,314 mmol), EDC-HCl (0,125 g, 0,655 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,786 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4-metilpiperazina (0,023 g, 0,235 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,020 g, 17 %). PdF.: 156-158 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J= 5,1,3,6 Hz, 2H), 7,83 (dd, J= 8,8,1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J= 8,2,4,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 2,19 (s, 3H).

**Ejemplo 27****N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

60

A una solución del ejemplo 8 (0,200 g, 0,524 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,084 g, 0,629 mmol), EDC-HCl (0,250 g, 1,31 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,57 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-N,N-dimetiletetilamina (0,046 g, 0,524 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,100 g, 42 %). PdF.: 122-125 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,54 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 4H), 7,84 (dd, J= 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,41 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,20 (s, 6H).

10

**Ejemplo 28****4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida**

A una solución del ejemplo 8 (0,200 g, 0,524 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,084 g, 0,629 mmol), EDC-HCl (0,250 g, 1,31 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,57 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4-aminotetrahidropirano (0,106 g, 1,04 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,050 g, 20 %). PdF.: 202-205 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 4H), 7,85 (dd, J= 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,89 (d, J= 9,7 Hz, 2H), 3,39 (t, J= 10,0 Hz, 2H), 1,78 (d, J= 10,5 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H).

25 **Ejemplo 29****4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución del ejemplo 8 (0,200 g, 0,524 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,084 g, 0,629 mmol), EDC-HCl (0,250 g, 1,31 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,57 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 1-Boc-4-aminopiperidina (0,210 g, 1,04 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,125 g, 42 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 4H), 7,84 (dd, J= 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,99 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), (d, J= 9,9 Hz, 2H), 1,45-1,37 (m, 11H).

40 **Ejemplo 30****Clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

A una solución del ejemplo 29 (0,125 g, 0,222 mmol) en THF (1 ml), se le añadió éter saturado con HCl (1,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,105 g, 95 %). PdF.: 220-224 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,14 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,90 (m, 3H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,28 (m, 3H), 8,11 (dd, J= 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,89 (dd, J= 8,3, 4,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

50 **Ejemplo 31****N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

A una solución del ejemplo 13 (0,150 g, 0,375 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HOBT (0,068 g, 0,454 mmol), EDC-HCl (0,180 g, 0,941 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,09 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-N,N-dimetiletetilamina (0,123 g, 1,39 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,029 g, 17 %). PdF.: 122-125 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,23 (d, J= 8,8 Hz, 1H),

60

8,18 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,1$  Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,49 (s, 6H).

### Ejemplo 32

5

#### **Clorhidrato de (S)-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona**

A una solución del ejemplo 8 (0,100 g, 0,262 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,042 g, 0,314 mmol), EDC-HCl (0,125 g, 0,655 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,35 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió (s)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina (0,120 g, 0,783 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar la base libre en forma de un sólido amarillo (0,060 g). La base libre se disolvió en THF (5 ml), se añadió éter saturado con HCl (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,040 g, 27 %). PdF.: 120-122 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,72 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 8,22 (m, 3H), 8,04 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,75-3,30 (m, 9H), 2,18-1,90 (m, 8H).

### 20 Ejemplo 33

#### **(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona**

A una solución del ejemplo 8 (0,150 g, 0,393 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,063 g, 0,471 mmol), EDC-HCl (0,187 g, 0,983 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió (2-(piperazin-1-il)etanol (0,046 g, 0,353 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,025 g, 13 %). PdF.: 158-160 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 8,17 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,02 (t,  $J=4,2$  Hz, 2H), 7,83 (dd,  $J=8,7,1,6$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,52 (dd,  $J=8,3,4,2$  Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,44 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (c,  $J=6,0$  Hz, 2H), 2,42 (m, 8H).

### Ejemplo 34

35

#### **Clorhidrato de (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona**

A una solución del ejemplo 8 (0,150 g, 0,393 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBT (0,063 g, 0,471 mmol), EDC-HCl (0,187 g, 0,983 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió (R)-pirrolidin-3-ol (0,030 g, 0,353 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar la amida en forma de un sólido amarillo (0,015 g). La amida se disolvió en THF (2 ml), se añadió éter saturado con HCl (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g, 10 %). PdF.: 120-122 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d,  $J=2,9$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 8,17 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J=8,2,4,1$  Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 4H).

50

### Ejemplo 35

#### **N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

55 A una solución del ejemplo 8 (0,120 g, 0,314 mmol) en DMF (0,7 ml), se le añadieron N-etildiisopropilamina (0,041 g, 0,314 mmol) y HATU (0,119 g, 0,314 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió (2-(piperidin-1-il)etanamina (0,040 g, 0,314 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,080 g, 52 %). PdF.: 104-107 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,1,1,6$  Hz,

60

1H), 8,70 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,62 (sa, 1H), 8,38 (m, 3H), 8,21 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 4H), 7,84 (dd,  $J= 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,3, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,48 (sa, 2H), 2,48 (m, 6H), 1,54 (m, 6H).

#### Ejemplo 36

5

#### **N-2-morfolinoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 35 usando 2-morfolinoetanamina (0,040 g, 0,314 mmol) en lugar de 2-(piperidin-1-il)etanamina, sólido amarillo (0,070 g, 45 %).  
 10 PdF.: 146-149 °C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,2, 1,6$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,54 (t,  $J= 4,5$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J= 8,5$  Hz, 2H), 8,20 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 4H), 7,84 (dd,  $J= 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,3, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,57 (t,  $J= 4,4$  Hz, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,46 (m, 6H).

#### Ejemplo 37

15

#### **N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 35 usando 2-pirrolidin-1-il)etanamina (0,036 g, 0,314 mmol) en lugar de 2-(piperidin-1-il)etanamina. Sólido amarillo (0,065 g, 43 %). PdF.: 135-  
 20 137 °C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,38 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J= 3,5$  Hz, 2H), 8,00 (d,  $J= 8,3$  Hz, 2H), 7,84 (dd,  $J= 8,7, 2,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,3, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,41 (d,  $J= 5,4$  Hz, 2H), 2,49 (m, 6H), 1,68 (s, 4H).

#### Ejemplo 38

25

#### **(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona:**

a una solución del ejemplo 8 (0,100 g, 0,262 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF/diclorometano (1,0 ml), se le añadieron BOP (0,121 g, 0,275 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,786 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-(pirrolidin-  
 30 1-il)piperidina (0,044 g, 0,288 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g, 12 %). PdF.: 125-127 °C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,2, 1,6$  Hz, 1H), 8,71 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J= 8,1$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J= 8,2$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J= 8,9$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (dd,  $J= 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J= 8,2$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J= 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,49-3,10 (m, 9H), 2,07-1,53 (m, 8H).

#### Ejemplo 39

40

#### **N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 35 usando 3-N,N-dimetilaminopropilamina (0,026 g, 0,262 mmol) en lugar de 2-(piperidin-1-il)etanamina, sólido amarillo (0,035 g, 29 %).  
 45 PdF.: 132-135 °C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,88 (dd,  $J= 4,1, 1,6$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,66 (t,  $J= 5,8$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J= 8,3$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H), 8,20 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 4H), 7,84 (dd,  $J= 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,3, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,30 (t,  $J= 7,0$  Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,68 (t,  $J= 7,0$  Hz, 2H).

#### Ejemplo 40

50

#### **Clorhidrato de N,N-bis(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

a una solución del ejemplo 8 (0,150 g, 0,393 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron HOBT (0,063 g, 0,471 mmol), EDC-HCl (0,187 g, 0,983 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió bis(2-  
 55 2-metoxietil)amina (0,104 g, 0,786 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar la amida en forma de un sólido amarillo (0,04 g). La amida se disolvió en THF (2 ml), se añadió éter saturado con HCl (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el  
 60 compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,035 g, 17 %). PdF.: 126-129 °C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400

MHz): 9,07 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,70 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J= 8,3$  Hz, 2H), 8,19 (m, 3H), 8,02 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (d,  $J= 8,2$  Hz, 2H), 6,27 (s, 2H), 3,64 (sa, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,41 (s a, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

#### Ejemplo 41

5

#### Clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol:

El ejemplo 16 (0,050 g, 0,129 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml), se añadió éter saturado con HCl (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,040 g, 74 %). PdF.: 190-192 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9,14 (d,  $J= 3,6$  Hz, 1H), 8,88 (d,  $J= 8,1$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,24 (d,  $J= 8,6$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,03 (dd,  $J= 11,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J= 8,1, 4,8$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J= 7,9$  Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,61 (s, 2H).

#### 15 Ejemplo 42

#### 6-(5-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

se añadió hidruro de sodio (0,010 g, 0,259 mmol) a 0 °C a una solución del ejemplo 16 (0,100 g, 0,259 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,073 g, 0,518 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,033 g, 32 %). PdF.: 200-201 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J= 8,4$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 4H), 7,83 (dd,  $J= 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J= 7,7$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J= 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

#### Ejemplo 43

#### 30 N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:

a una solución del ejemplo 13 (0,100 g, 0,250 mmol) en DMF (0,7 ml), se le añadieron N-etildiisopropilamina (0,064 g, 0,50 mmol) y HATU (0,095 g, 0,250 mmol) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió clorhidrato de etilamina (0,020 g, 0,250 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,070 g, 66 %). PdF.: 207-209 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J= 4,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,71 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,37 (d,  $J= 7,6$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J= 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,77 (t,  $J= 7,9$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J= 8,3, 4,1$  Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 1.4 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H).

#### Ejemplo 44

#### 2-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:

45

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 43 usando (2-(piperidin-1-il)etanamina (0,028 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,015 g, 12 %). PdF.: 183-186 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,89 (dd,  $J= 4,0, 1,5$  Hz, 1H), 8,74 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,37 (d,  $J= 7,7$  Hz, 1H), 8,25-8,19 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d,  $J= 8,7$  Hz, 1H), 7,90 (t,  $J= 8,0$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J= 8,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J= 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,06-2,89 (m, 4H), 1,89-1,86 (m, 4H).

#### Ejemplo 45

#### N-ciclohexil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:

55

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 43 usando ciclohexilamina (0,025 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,050 g, 41 %). PdF.: 172-175 °C. MS (m/z): 481,21 ( $M^+ + 1$ ).

#### 60 Ejemplo 46

**N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando ciclopropilamina (0,014 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,015 g, 14 %). PdF.: 193-195 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 3,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).

**10 Ejemplo 47****2-Fluoro-N-(piridin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 4-aminopiridina (0,023 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,050 g, 42 %). PdF.: 217-219 °C. MS (m/z): 476,17 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 48****20 N-Bencil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando bencilamina (0,023 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,040 g, 32 %). PdF.: 163-165 °C. MS (m/z): 489,19 (M<sup>+</sup>+1).

25

**Ejemplo 49****2-Fluoro-N,N-dimetil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando clorhidrato de dimetilamina (0,020 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido marrón pálido (0,020 g, 18 %). PdF.: 163-165 °C. MS (m/z): 426,96 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 50**

35

**2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acetato de metilo:**

a glicina (0,100 g, 1,133 mmol) en metanol (4 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,9 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DMF (2 ml). A esta solución se le añadieron a TA el ejemplo **13** (0,150 g, 0,375 mmol), N-etildisopropilamina (0,097 g, 0,751 mmol) y HATU (0,0142 g, 0,375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,055 g, 31 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,92 (dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,27 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,43 (dd, J= 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,32 (d, J= 4,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

45

**Ejemplo 51****50 Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acético**

A una solución del ejemplo **50** (0,055 g, 0,113 mmol) en metanol (0,5 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,045 g, 1,05 mmol) en agua (0,5 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido verde pálido (0,050 g, 96 %). PdF.: 252-254 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 12,70 (s, 1H), 9,01 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,25 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,20 (m, 4H), 7,97 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 7,8, 4,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 3,96 (d, J= 5,8 Hz, 2H). MS (m/z): 456,85 (M<sup>+</sup>).

55

**60 Ejemplo 52**

**2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 3-amino-1,2,4-triazol (0,021 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,010 g, 9 %). PdF.: 265-267 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,70 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,74 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,27-8,22 (m, 3H), 8,05 (m, 2H), 7,89-7,79 (m, 3H), 7,54 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H). MS (m/z): 465,95 (M<sup>+</sup>).

**10 Ejemplo 53****3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,250 g, 0,845 mmol), ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (0,190 g, 1,056 mmol), acetato de potasio (0,276 g, 2,81 mmol), dioxano (5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,078 g, 0,067 mmol). Sólido marrón (0,190 g, 56 %).

**Ejemplo 54****20 Ácido 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico:**

A una solución del ejemplo **53** (0,190 g, 0,480 mmol) en metanol (2,7 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,201 g, 4,80 mmol) en agua (0,75 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el sólido precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,070 g, 38 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,39 (s, 1H), 8,87 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,85 (dd, J= 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 8,3, 4,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H).

**Ejemplo 55**

30

**N-Metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

Al ejemplo **54** (0,070 g, 0,183 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió metilamina en etanol (solución al 50 %, 5 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,050 g, 69 %). PdF.: 215-217 °C. MS (m/z): 359,04 (M<sup>+1</sup>).

**Ejemplo 56**

40

**6-((5-(3-Fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,059 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,040 g, 30 %). PdF.: 145-147 °C. MS (m/z): 356,05 (M<sup>+1</sup>).

**Ejemplo 57****50 3-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenilamino)propanoato de metilo**

A ácido 2-aminopropiónico (0,100 g, 1,122 mmol) en metanol (4 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,9 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en DMF (2 ml). A esta solución se le añadieron a TA el ejemplo **13** (0,150 g, 0,375 mmol), N-etildiisopropilamina (0,097 g, 0,751 mmol) y HATU (0,0142 g, 0,375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,078 g, 44 %).

**60 Ejemplo 58**

**Ácido 3-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenilamino)propanoico**

A una solución del ejemplo **57** (0,080 g, 0,165 mmol) en metanol (0,8 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,064 g, 1,54 mmol) en agua (0,8 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido verde pálido (0,075 g, 68 %). PdF.: 132-135 °C.

**Ejemplo 59**

**Clorhidrato de 2-Fluoro-N-metoxi-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,025 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,055 g, 46 %). PdF.: 201-202 °C. MS (m/z): 443,20 (M<sup>+</sup>+1-HCl).

**Ejemplo 60**

**N-terc-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando *terc*-butilamina (0,018 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,050 g, 44 %). PdF.: 210-212 °C. MS (m/z): 455,10 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 61**

**N-Alil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando alilamina (0,018 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,033 g, 29 %). PdF.: 162-164 °C. MS (m/z): 438,93 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 62**

**2-Fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando clorhidrato de metoxilamina (0,0208 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo (0,055 g, 51 %). PdF.: 197-199 °C. MS (m/z): 429,06 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 63**

**(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)acetamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 4-acetamidofenilborónico (0,076 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón (0,090 g, 67 %). PdF.: 220-223 °C. MS (m/z): 394,83 (M<sup>+</sup>1).

**Ejemplo 64**

**4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina:**

a una solución del ejemplo **63** (0,060 g, 0,152 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió HCl con. (0,5 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,030 g, 42 %). PdF.: 190-193 °C. MS (m/z): 353,18 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 65**

**6-((5-(3,4-dimetoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (0,076 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón (0,090 g, 67 %). PdF.: 149-152 °C. MS (m/z): 397,77 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 66****6-((5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (0,074 g, 0,439 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido verde pálido (0,060 g, 46 %). PdF.: 187-190 °C. MS (m/z): 385,873 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 67****6-((5-(4-Fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,059 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,060 g, 50 %). PdF.: 153-156 °C. MS (m/z): 355,98 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 68****30 6-((5-(2-Fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,059 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,050 g, 41 %). PdF.: 164-166 °C. MS (m/z): 355,84 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 69****N-(3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)acetamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 4-acetamidofenilborónico (0,078 g, 0,439 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido verde pálido (0,065 g, 49 %). PdF.: 198-201 °C. MS (m/z): 395,11 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 70****6-((5-(3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 3-trifluoroetoxifenilborónico (0,096 g, 0,439 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido blanquecino (0,040 g, 42,7 %). PdF.: 151-154 °C. MS (m/z): 435,97 (M<sup>+</sup>).

**55 Ejemplo 71****3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina:**

a una solución del ejemplo 69 (0,045 g, 0,152 mmol) en etanol (1 ml), se le añadió HCl conc. (0,5 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo

con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón (0,028 g, 70 %). PdF.: 187-189 °C. MS (m/z): 352,90 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 72

5

#### **N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 43 usando 3-N,N-dimetilaminopropilamina (0,026 g, 0,262 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,063 g, 54 %). PdF.: 148-150 °C. MS (m/z): 483,92 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 73

15

#### **Clorhidrato de N-Etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el ejemplo 43 (0,050 g, 0,117 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,052 g, 95 %). PdF.: 236-238 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,07 (m, 1H), 8,73 (m, 2H), 8,41 (m, 1H), 8,24 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,19-8,13 (m, 4H), 8,02 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 74

25

#### **Clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El ejemplo 15 (0,040 g, 0,100 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,043 g, 96 %). PdF.: 165-168 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,10 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,24-8,13 (m, 4H), 8,05 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 6,29 (s, 2H).

#### Ejemplo 75

35

#### **6-((5-(3-Fluoro-4-isopropoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), pinacol éster del ácido 3-fluoro-4-isopropoxifenilborónico (0,113 g, 0,439 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón (0,095 g, 68 %). PdF.: 128-130 °C. MS (m/z): 413,92 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 76

45

#### **N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 43 usando el intermedio 23 (0,075 g, 0,326 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,075 g, 60 %). PdF.: 163-165 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,91 (dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,83 (m, 5H), 7,78 (m, 1H), 7,43 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,84 (c, J= 5,4 Hz, 1H), 2,68 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). MS (m/z): 498,41 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 77

55

#### **N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 43 usando el intermedio 24 (0,050 g, 0,280 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,085 g, 70 %). PdF.: 177-179 °C. MS (m/z): 483,85 (M<sup>+</sup>).

60

**Ejemplo 78****2-Fluoro-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando el intermedio **25** (0,096 g, 0,396 mmol) en lugar de clorhidrato de Etilamina. Sólido blanquecino (0,085 g, 66 %). PdF.: 175-177 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,91 (dd, J= 4,1,1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,87 (dd, J= 8,7,3,2 Hz, 2H), 7,43 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,25 (d, J= 3,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 3,48 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,06 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 1,94 (c, J= 6,8 Hz, 2H). MS (m/z): 509,96 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 79****6-((5-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

15 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,123 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido blanquecino (0,040 g, 28 %). PdF.: 160-162 °C. MS (m/z): 425,89 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 80****6-((5-(3-Fluoro-4-isobutoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

25 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 4-isobutiloxi-3-fluorofenilborónico (0,122 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón pálido (0,065 g, 45 %). PdF.: 115-157 °C. MS (m/z): 428,13 (M<sup>+</sup>+1).

30

**Ejemplo 81****3-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina:**

35 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-N, N-dimetilpropan-1-amina (0,137 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón pálido (0,055 g, 45 %). PdF.: 102-105 °C. MS (m/z): 457,18 (M<sup>+</sup>+1).

40

**Ejemplo 82****2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo:**

45 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **17** (0,600 g, 1,841 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,459 g, 2,30 mmol), acetato de potasio (0,585 g, 5,965 mmol), dioxano (12 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,170 g, 0,147 mmol). Sólido blanquecino (0,705 g, 87 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,90 (dd, J= 4,2,1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,50 (s, 6H).

50

**Ejemplo 83****Ácido 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico**

55 A una solución del ejemplo **82** (0,700 g, 1,60 mmol) en metanol (3,7 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,626 g, 14,94 mmol) en agua (3,7 ml) y THF(14 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,485 g, 71 %) MS (m/z): 472,99 (M<sup>+</sup>).

60 **Ejemplo 84**

**2-Fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

Al ejemplo **83** (0,050 g, 0,116 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (1 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió amoníaco acuoso (solución al 25 %, 3 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,025 g, 50 %). PdF.: 127-130 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 2,48 (s, 6H).

**Ejemplo 85****6-((5-(3-Fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 2-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,109 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón pálido (0,055 g, 35 %). PdF.: 165-167 °C. MS (m/z): 455,85 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 86****6-((5-(3-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 2-(3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,125 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido amarillo pálido (0,060 g, 41 %). PdF.: 122-124°C. MS (m/z): 430,02 (M<sup>+1</sup>).

**Ejemplo 87****2-Fluoro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando propilamina (0,015 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo pálido (0,070 g, 63 %). PdF.: 157-159 °C. MS (m/z): 440,87 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 88****1-óxido de 6-((5-(4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

a una solución del ejemplo **46** (0,080 g, 0,182 mmol) en diclorometano (1 ml), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,044 g, 0,255 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de sulfito de sodio, se lavó con una solución saturada de carbonato de potasio y se concentró. El producto en bruto se cromatografió usando metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,025 g, 30 %). PdF.: 89-92 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,1,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,28 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,98-7,86 (m, 5H), 7,71 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 8,5,6,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

**Ejemplo 89****Clorhidrato de de N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El ejemplo **46** (0,045 g, 0,102 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,046 g, 95 %). PdF.: 105-107 °C. MS (m/z): 439,12 (M<sup>+1</sup>-HCl).

**Ejemplo 90**

**N-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

5 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando ciclopropilmetilamina (0,018 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,085 g, 75 %). PdF.: 120-122 °C. MS (m/z): 452,91 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 91****10 N-Butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando *n*-butilamina (0,019 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,064 g, 56 %). PdF.: 100-102 °C. MS (m/z): 455,08 (M<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 92****2-Fluoro-N-(furan-2-ilmetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

20 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando furfuralmina (0,024 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido marrón (0,060 g, 50 %). PdF.: 144-147 °C. MS (m/z): 479,02 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 93**

25

**2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 2,2,2-trifluoroetilamina (0,024 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo pálido (0,060 g, 50 %).

30 PdF.: 194-196 °C. MS (m/z): 481,12 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 94****2-Fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

35

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 2-metoxietilamina (0,019 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,060 g, 52 %). PdF.: 162-164 °C. MS (m/z): 456,83 (M<sup>+</sup>).

**40 Ejemplo 95****N-Isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzenosulfonamida:**

45 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,102 g, 0,338 mmol), ácido 4-(*N*-propilsulfamoil)fenilborónico (0,102 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido verde (0,050 g, 30 %). PdF.: 154-156 °C. MS (m/z): 458,79 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 96**

50

**N,N-Dimetil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)anilina:**

55 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,102 g, 0,338 mmol), ácido 3-(dimetilamino)fenilborónico (0,072 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido verde (0,040 g, 31 %). PdF.: 124-126 °C. MS (m/z): 380,88 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 97****60 2-Fluoro-N-isobutil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando isobutilamina (0,018 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,050 g, 44 %). PdF.: 158-160 °C. MS (m/z): 455,01 (M<sup>+</sup>+1).

5

**Ejemplo 98****N-Ciclopentil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

10 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando ciclopentilamina (0,021 g, 0,250 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,040 g, 34 %). PdF.: 166-168 °C. MS (m/z): 467,12 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 99**

15

**2-Fluoro-N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando isopropilamina (0,029 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,060 g, 54 %). PdF.: 177-179 °C. MS (m/z): 440,87 (M<sup>+</sup>).

20

**Ejemplo 100****2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo:**

25

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (1,00 g, 3,07 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,825 g, 3,84 mmol), acetato de potasio (0,976 g, 9,945 mmol), dioxano (20 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,284 g, 0,246 mmol). Sólido marrón rojizo (1,00 g, 71 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,92 (dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,87 (m, 2H), 7,43 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

30

**Ejemplo 101****35 Ácido 2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico:**

a una solución del ejemplo **100** (1,00 g, 2,18 mmol) en metanol (5 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,856 g, 20,40 mmol) en agua (5 ml) y THF (19 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,900 g, 93 %).

40

**Ejemplo 102****2-Cloro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

45

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol) y usando propilamina (0,028 g, 0,480 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido marrón (0,043 g, 39 %). PdF.: 128-130 °C. MS (m/z): 456,83 (M<sup>+</sup>+1).

**50 Ejemplo 103****2-Fluoro-N-metil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

al ejemplo **83** (0,100 g, 0,234 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió metilamina en etanol (solución al 50 %, 5 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g, 27 %). PdF.: 171-173 °C. MS (m/z): 440,94 (M<sup>+</sup>).

55

**60 Ejemplo 104**

**N-Ciclobutil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

5 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando ciclobutilamina (0,035 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,050 g, 44 %). PdF.: 171-174 °C. MS (m/z): 452,91 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 105****10 2-Fluoro-N-propil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **83** (0,100 g, 0,234 mmol) y usando propilamina (0,027 g, 0,468 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,050 g, 47 %). PdF.: 162-164 °C. MS (m/z): 468,94 (M<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 106****N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

20 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **83** (0,080 g, 0,187 mmol) y usando ciclopropilamina (0,021 g, 0,374 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,015 g, 17 %). PdF.: 156-159 °C. MS (m/z): 466,98 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 107**

25

**N-Etil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **83** (0,080 g, 0,187 mmol) y clorhidrato de etilamina (0,015 g, 0,187 mmol). Sólido verde pálido (0,015 g, 17 %). PdF.: 132-135 °C. MS (m/z): 454,94 (M<sup>+</sup>).

30

**Ejemplo 108****2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

35

Al ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió amoniaco acuoso al 25 % (4 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón (0,060 g, 60 %). PdF.: 212-215 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,2,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H). MS (m/z): 415,11 (M<sup>+</sup>).

40

**Ejemplo 109**

45

**2-Cloro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

Al ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (3 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió metilamina en etanol (solución al 50 %, 4 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y dietil éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,060 g, 58 %). PdF.: 227-230 °C. MS (m/z): 429,04 (M<sup>+</sup>+1).

50

**Ejemplo 110**

55

**Clorhidrato de 2-Fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

El ejemplo **62** (0,040 g, 0,093 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,030 g, 69 %). PdF.: 145-147 °C. MS (m/z): 429,46 (M<sup>+</sup>+1-HCl).

60

**Ejemplo 111****2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida:**

5

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 2-aminotiazol (0,050 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido marrón pálido (0,016 g, 13 %). PdF.: 204-206 °C. MS (m/z): 481,89 (M<sup>+</sup>).

**10 Ejemplo 112****N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

a una solución del ejemplo **13** (0,150 g, 0,375 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron N-etildiisopropilamina (0,048 g, 0,375 mmol) y HATU (0,143 g, 0,375 mmol) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió N-boc-1,3-diaminopropano (0,130 g, 0,751 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar una amida protegida con N-boc (0,200 g). La amida se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,160 g, 93 %). PdF.: 292-294 °C. MS (m/z): 456,270 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 113**

25

**2-Cloro-N-ciclopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol) y usando ciclopropilamina (0,028 g, 0,480 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,047 g, 43 %). PdF.: 197-199 °C. MS (m/z): 455,08 (M<sup>+</sup>+1).

30

**Ejemplo 114****2-Fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

35

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando el intermedio **26** (0,080 g, 0,312 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,075 g, 57 %). PdF.: 151-153 °C. MS (m/z): 524,24 (M<sup>+</sup>+1).

40

**Ejemplo 115****2-Fluoro-N-hidroxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando clorhidrato de hidroxilamina (0,035 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,010 g, 9 %). PdF.: 180-182 °C. MS (m/z): 415,31 (M<sup>+</sup>+1).

45

**Ejemplo 116**

50

**N-Isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando el ejemplo **8** (0,100 g, 0,262 mmol) e isopropilamina (0,031 g, 0,524 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,080 g, 72 %). PdF.: 181-183 °C. MS (m/z): 423,37 (M<sup>+</sup>+1).

55

**Ejemplo 117****2-Fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

60

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando el intermedio **27** (0,135 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,025 g, 19 %). PdF.: 109-111 °C. MS (m/z): 538,03 (M<sup>+</sup>).

5

**Ejemplo 118****1-Etil-3-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)urea**

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,102 g, 0,338 mmol), ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico (0,123 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón (0,060 g, 42 %). PdF.: 193-196 °C. MS (m/z): 424,28 (M<sup>+</sup>+1).

15 **Ejemplo 119****2-Cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol) y clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,050 g, 47 %). PdF.: 187-190 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J=4,1,1,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 443,04 (M<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 120****2-Fluoro-N-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando el intermedio **28** (0,136 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido amarillo pálido (0,025 g, 19 %). PdF.: 212-215 °C. MS (m/z): 540,13 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 121**

35

**Clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

40 Se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C a una solución del ejemplo **72** (0,040 g, 0,082 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,040 g, 88 %). PdF.: 137-140 °C. MS (m/z): 483,54 (M<sup>+</sup>-2HCl).

**Ejemplo 122**45 **2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida**

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **101** (0,100 g, 0,240 mmol) y 3-amino-1,2,4-triazol (0,040 g, 0,480 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido verde pálido (0,015 g, 13 %). PdF.: 286-288 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,40-8,32 (m, 3H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 8,4,4,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H). MS (m/z): 482,03 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 123**55 **Clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El ejemplo **108** (0,150 g, 0,360 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,060 g, 46 %). PdF.: 273-275 °C.

60

**Ejemplo 124****2-Fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** usando 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (0,086 g, 0,500 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,040 g, 30 %). PdF.: 135-137 °C. MS (m/z): 524,52 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 125**

10

**Diclorhidrato de N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

15 El ejemplo **112** (0,130 g, 0,287 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,090 g, 64 %). PdF.: 290-293 °C.

**Ejemplo 126****20 Diclorhidrato de 2-Cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **101** (0,150 g, 0,360 mmol) y 3-N,N-dimetilaminopropilamina (0,072 g, 0,720 mmol) en lugar de clorhidrato de etilamina y formación de sal clorhidrato con éter saturado con HCl (2 ml). Sólido amarillo pálido (0,045 g, 22 %). PdF.: 185-187 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10,11 (s a, 1H), 9,06 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 8,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J= 8,1, 4,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 3,34 (c, J= 6,5 Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,93 (m, 2H).

**30 Ejemplo 127****Clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida**

35 El ejemplo **52** (0,026 g, 0,055 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (0,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,024 g, 87 %). PdF.: 274-276 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,74 (s a, 1H), 9,06 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,79 (m, 2H), 8,35-8,12 (m, 6H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (dd, J= 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H).

40

**Ejemplo 128****2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo**

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (1,15 g, 3,91 mmol), ácido 3,5-difluoro-4-metoxicarbonilfenilborónico (preparado de acuerdo con Krzysztof Durka y col. en Eur. J. Org. Chem. 2009, 4325-4332, 1,10 g, 5,09 mmol), acetato de potasio (1,276 g, 13,03 mmol), dioxano (20) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,361 g, 0,31346 mmol). Sólido marrón (0,620 g, 37 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,91 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (dd, J= 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, J= 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

50

**Ejemplo 129****55 Ácido 2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico:**

A una solución del ejemplo **128** (0,70 g, 1,62 mmol) en metanol (3,8 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,635 g, 15,13 mmol) en agua (3,8 ml) y THF (14,3 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido (0,50 g, 74 %).

60

**Ejemplo 130****2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **102** usando el ejemplo **129** (0,500 g, 1,19 mmol), cloruro de tionilo (10 ml) y amoníaco acuoso al 25 % (7 ml). Sólido blanquecino (0,400 g, 81 %). PdF.: 272-275 °C <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (m, 3H), 8,01 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 10 7,53 (dd, J= 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H).

**Ejemplo 131****2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo**

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **18** (0,345 g, 1,091 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,295 g, 1,37 mmol), acetato de potasio (0,359 g, 3,65 mmol), dioxano (8 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,101 g, 0,087 mmol). Sólido blanquecino (0,277 g, 56 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,91 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 20 8,03 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,38 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

**Ejemplo 132****25 Ácido 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico:**

a una solución del ejemplo **131** (0,185 g, 0,412 mmol) en metanol (2 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,161 g, 3,84 mmol) en agua (2 ml), THF (4 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para 30 proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido (0,150 g, 84 %).

**Ejemplo 133****2-Cloro-N-etil-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **43** reemplazando el ejemplo **13** con el ejemplo **132** (0,100 g, 0,230 mmol) y clorhidrato de etilamina. Sólido blanquecino (0,020 g, 19 %). PdF.: 197-199 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,92 (dd, J= 4,2, 2,8 Hz, 1H), 8,70 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,51 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,83 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 3,28 40 (m, 2H), 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 134****2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **102** usando el ejemplo **132** (0,050 g, 0,115 mmol), cloruro de tionilo (2 ml) y amoníaco acuoso al 25 % (2 ml). Sólido marrón (0,015 g, 30 %). PdF.: 202-204 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,92 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, J= 11,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 50 8,4, 4,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H).

**Ejemplo 135****2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo**

55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **18** (0,350 g, 1,15 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,276 g, 1,39 mmol), acetato de potasio (0,365 g, 3,71 mmol), dioxano (8 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,103 g, 0,089 mmol). Sólido marrón pálido (0,350 g, 70 %). PdF.: 213-215 °C.

60

**Ejemplo 136****Ácido 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico**

5 A una solución del ejemplo 135 (0,240 g, 0,605 mmol) en metanol (3 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,237 g, 5,64 mmol) en agua (3 ml), THF (6 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido (0,110 g, 44 %).

**10 Ejemplo 137****2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 102 usando el ejemplo 136  
 15 (0,080 g, 0,191 mmol), cloruro de tionilo (2 ml) y amoniaco acuoso al 25 % (2 ml). Sólido marrón pálido (0,060 g, 75 %). PdF.: 206-208 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,92 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,23 (t, J= 9,2 Hz, 2H), 8,19 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 4H), 7,54 (dd, J= 8,2, 4,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H).

**Ejemplo 138**

20

**3-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 102 usando el ejemplo 54  
 25 (0,100 g, 0,262 mmol), cloruro de tionilo (4 ml) y amoniaco acuoso al 25 % (4 ml). Sólido marrón (0,040 g, 40 %). PdF.: 263-265 °C.

**Ejemplo 139****Clorhidrato de 2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

30

El ejemplo 130 (0,040 g, 0,096 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,027 g, 43 %). PdF.: 272-275 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,02 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 13,6 Hz, 2H), 8,11 (m, 3H), 7,96 (m, 2H), 7,72 (dd, J= 8,3, 4,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H).  
 35

**Ejemplo 140****Clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

40

El ejemplo 134 (0,035 g, 0,080 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió éter saturado con HCl (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,022 g, 59 %). PdF.: 269-272 °C.

**45 Ejemplo 141****Clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

El ejemplo 137 (0,080 g, 0,192 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió éter saturado con HCl (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (0,070 g, 80 %). PdF.: 258-260 °C.  
 50

**Ejemplo 142****55 2-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), el intermedio 21 (0,109 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,155 g, 1,12 mmol), DMF (8 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol). Sólido verde pálido (0,045 g, 34 %). PdF.:  
 60 235-237 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,0 Hz,

1H), 8,15 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,07-8,00 (m, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

#### Ejemplo 143

##### 5 6-((5-(1H-Pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (0,065 g, 29 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,20 g, 0,676 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,254 g, 0,856 mmol), carbonato de potasio (0,310 g, 2,25 mmol), dioxano (4 ml),  
 10 agua (0,8 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,062 g, 0,054 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 13,25 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J=4,1, 1,4$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 7,85 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,2$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H). MS (m/z): 328,12( $M^++1$ ).

#### Ejemplo 144

##### 15 6-((5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

Se añadió hidruro de sodio (0,014 g, 0,596 mmol) a una solución del ejemplo 143 (0,130 g, 0,397 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. A esta solución se le añadió yoduro de metilo (0,113 g, 0,794 mmol) y la  
 20 mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,080 g, 59 %).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,82 (t,  $J=9,6$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,1$   
 25 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). MS (m/z): 341,98( $M^++1$ ).

#### Ejemplo 145

##### 30 6-((5-(1-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

A una solución del ejemplo 143 (0,250 g, 0,763 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de cesio (0,496 g, 1,52 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (0,638 g, 3,04 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,20 g, 2,16 mmol) y se calentaron a 80-85 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la  
 35 adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,195 g, 56 %).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,1, 1,6$  Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,37 (dd,  $J=8,4, 1,3$  Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 7,82 (dd,  $J=8,7, 2,7$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,2$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,54 (t,  $J=2,9$  Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,63-1,30 (m, 6H).  
 40

#### Ejemplo 146

##### 2-(4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

A una solución del ejemplo 145 (0,190 g, 0,417 mmol) en metanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadió ácido alcanforsulfónico (0,968 g, 4,17 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por recristalización a partir de  
 45 isopropanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,059 g, 38 %). PdF.: 179-178 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,2, 1,6$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (dd,  $J=8,3, 1,3$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,82 (dd,  $J=8,7, 1,7$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3, 4,1$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,96 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H), 4,22 (t,  $J=5,5$  Hz, 2H), 3,79 (dd,  $J=10,8, 5,4$  Hz, 2H). MS (m/z): 372,08( $M^++1$ ).

#### Ejemplo 147

##### 55 6-((5-(1H-Pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,110 g, 49 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 29 (0,20 g, 0,678 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,255 g, 0,868 mmol), carbonato de potasio (0,310 g, 2,24 mmol), dioxano (4 ml),  
 60

agua (0,8 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,062 g, 0,054 mmol). PdF.: 214-216 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 8,86 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (dd, J= 8,2, 1,1 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,85 (dd, J= 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H). MS (m/z): 326,86 (M+).

5

**Ejemplo 148****6-((5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

10

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanquecino (0,022 g, 27 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 144 usando el ejemplo 147 (0,080 g, 0,245 mmol), hidruro de sodio (0,014 g, 0,367 mmol), yoduro de metilo (0,069 g, 0,49 mmol) y DMF (2 ml). PdF.: 150-152 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,84 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 7,8, 4,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). MS (m/z): 341,14 (M<sup>+</sup>+1).

15

**Ejemplo 149****6-((5-(1-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo)metil)quinolina**

20

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,300 g, 86 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 145 usando el ejemplo 147 (0,250 g, 0,766 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (0,640 g, 3,06 mmol), carbonato de cesio (0,746 g, 2,29 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,20 g, 0,54 mmol) y DMF (10 ml).

**Ejemplo 150****2-(4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol:**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 146 usando el ejemplo 149 (0,200 g, 0,44 mmol), ácido alcanforsulfónico (1,02 g, 4,40 mmol), metanol (2 ml) y agua (2 ml). Sólido amarillo (0,09g, 55 %). PdF.: 160-163 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,86 (dd, J= 4,0, 1,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,84 (dd, J= 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 8,4, 4,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,94 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,19 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J= 5,4 Hz, 2H). MS (m/z): 370,89 (M+).

**Ejemplo 151****2-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-ilamino)etanol**

A una solución de intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol) y 2-aminoetanol (0,041 g, 0,67 mmol) en etanol (2,5 ml), se le añadió carbonato de sodio (0,071 g, 0,676 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 12 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,060 g, 55 %). PdF.: 184-186 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J= 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (dd, J= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,73 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 3,58 (c, J= 5,9 Hz, 2H), 3,45 (c, J= 5,6 Hz, 2H). MS (m/z): 321,19 (M<sup>+</sup>+1).

45

**Ejemplo 152**

50

**6-((5-(1H-Imidazol-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

A una solución de intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol) e imidazol (0,100 g, 1,46 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió fluoruro de cesio (0,056 g, 0,368 mmol) y se calentó a 130 °C. Después de 12 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (0,023 g, 21 %). PdF.: 227-230 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,39 (dd, J= 8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,15 (s, 2H). MS (m/z): 327,91 (M+).

60

**Ejemplo 153****6-((5-(1-Propil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

5 A una solución del ejemplo **143** (0,100 g, 0,305 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron carbonato de cesio (0,297 g, 0,913 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,078 g, 0,213 mmol) y 1-bromopropano (0,150 g, 1,22 mmol) y se calentaron a 65 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en  
 10 columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo verdoso (0,045 g, 40 %). PdF.: 128-130 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,1,1,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J= 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,11 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,86 (t, J= 7,3 Hz, 3H). MS (m/z): 370,33 (M<sup>+</sup>+1).

15

**Ejemplo 154****2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo**

20 A una solución del ejemplo **143** (0,250 g, 0,763 mmol) en DMF (3 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (0,0365 g, 0,916 mmol) y se agitó durante 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (0,153 g, 0,916 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 12h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un  
 25 sólido amarillo (0,225 g, 80 %).

**Ejemplo 155****Ácido 2-(4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)acético:**

30

a una solución del ejemplo **154** (0,085 g, 0,218 mmol) en metanol (1,4 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,026 g, 1,09 mmol) en agua (0,36 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a 7-7,5 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,034 g, 38 %). PdF.: >270 °C <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J= 8,9 Hz, 2H), 7,52 (c, J= 4,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS (m/z): 385,87 (M<sup>+</sup>).

35

**Ejemplo 156**

40 **4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

45 A una solución del ejemplo **143** (0,100 g, 0,305 mmol) en DMF (2 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (0,0146 g, 0,366 mmol) y se agitó durante 30 minutos, se añadió 4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,093 g, 0,336 mmol) y se calentó a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del  
 50 título en forma de un sólido amarillo (0,066 g, 42 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,53 (c, J= 4,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

50

**Ejemplo 157****6-((5-(1-(Piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

a una solución del ejemplo **156** (0,063 g, 0,123 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió TFA (0,356 g, 2,47 mmol) y se calentó a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó  
 60

a 10-11 con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,021 g, 42 %). PdF.: 188-191 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5 4,29 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H). MS (m/z): 411,28 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 158

##### (R)-1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol:

10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo, **152** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), (R)-3-hidroxipirrolidina (0,044 g, 0,507 mmol), fluoruro de cesio (0,102 g, 0,676 mmol) y DMF (3 ml). Sólido marrón (0,040 g, 34 %). PdF.: 167-169 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, J= 8,4, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 15 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 2H). MS (m/z): 346,95 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 159

##### 20 3-(4-Fluorobencil)-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **15** (0,500 g, 1,90 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,716 g, 2,43 mmol), carbonato de potasio (0,874 g, 6,33 mmol), dioxano (11 ml), agua (2,2 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0 25 (0,175 g, 0,152 mmol). Sólido amarillo (0,270 g, 48 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,26 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,5, 6,4 Hz, 2H), 7,18 (t, J= 8,9 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H).

#### Ejemplo 160

30

##### 3-(4-Fluorobencil)-5-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **145** usando el ejemplo **159** (0,270 g, 0,917 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (0,766 g, 3,66 mmol), carbonato de cesio (0,894 g, 2,75 35 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,237 g, 0,624 mmol) y DMF (12 ml). Sólido marrón (0,150 g, 38 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,56 (t, J= 3,4 Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,66-1,05 (m, 6H).

#### 40 Ejemplo 161

##### 2-(4-(3-(4-Fluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-il)etanol:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 145 usando el ejemplo 160 45 (0,150 g, 0,355 mmol), ácido alcanforsulfónico (0,824g, 3,55 mmol), metanol (2 ml) y agua (2 ml). Sólido marrón (0,070 g, 58 %). PdF.: 204-206 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,49 (s, 1H), 8,49 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J= 8,9 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,96 (t, J= 5,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 3,80 (c, J= 5,4 Hz, 2H). MS (m/z): 339,25 (M<sup>+</sup>+1).

#### 50 Ejemplo 162

##### 6-(1-(5-(1H-Pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)etil)quinolina:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 14 usando el intermedio 31 55 (0,290 g, 0,877 mmol), ácido acético (1,8 ml), nitrito de sodio (0,072 g, 1,05 mmol) y agua (0,4 ml). Sólido marrón (0,250 g, 84 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,25 (s, 1H), 8,87 (dd, J= 4,0, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J= 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 6,60 (c, J= 7,1 Hz, 1H), 2,22 (d, J= 7,1 Hz, 3H).

#### 60 Ejemplo 163

**6-(1-(5-(1-(2-(Tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)etil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **145** usando el ejemplo **162**  
 5 (0,190 g, 0,556 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (0,465 g, 2,22 mmol), carbonato de cesio (0,550 g, 1,69 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,143 g, 0,387 mmol) y DMF (7 ml). Sólido amarillo (0,138 g, 46 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (dd, J= 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,49 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,59 (c, J= 7,0 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 3,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,23 (d, J= 7,2  
 10 Hz, 3H), 1,59-1,20 (m, 7H).

**Ejemplo 164****2-(4-(3-(1-(Quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol:**

15 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 146 usando el ejemplo **163** (0,130 g, 0,276 mmol), ácido alcanforsulfónico (0,643 g, 2,76 mmol), metanol (2 ml) y agua (2 ml). Sólido amarillo (0,030 g, 28 %). PdF.: 188-191 °C <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (dd, J= 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 20 8,8,1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (c, J= 4,2 Hz, 1H), 6,60 (c, J= 6,8 Hz, 1H), 4,97 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,78 (c, J= 5,4 Hz, 2H), 2,22 (d, J= 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 385,87 (M+).

**Ejemplo 165****25 2-(4-(3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol:**

a una solución del ejemplo **213** (0,160 g, 0,461 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió carbonato de cesio (0,449 g, 1,38 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (0,385 g, 1,84 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,137 g, 0,368 mmol) y se calentaron a 80-85 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante  
 30 la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto en bruto (0,220 g). A una solución del producto en bruto anterior (0,210 g, 0,442 mmol) en metanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadió ácido alcanforsulfónico (1,027 g, 4,42 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a aproximadamente 8 mediante una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el  
 35 compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,045 g, 26 %). PdF.: 143-145 °C <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,47 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,61 (dt, J= 9,1,4,8 Hz, 1H), 7,45 (dt, J= 9,2,4,3 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,99 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,22 (t, J= 5,3 Hz, 2H), 3,79 (c, J= 5,2 Hz, 2H). MS (m/z): 390,70 (M+).

**40 Ejemplo 166****4-(4-(3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:**

45 el compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,250 g, 41 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **156**, usando el ejemplo **213** (0,400 g, 1,15 mmol), hidruro de sodio (0,060 g, 1,49 mmol), 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,400 g, 1,43 mmol) y DMF (2 ml).

**Ejemplo 167**

50 **Clorhidrato de 3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piperidina:**

a una solución del ejemplo **166** (0,240 g, 0,453 mmol) en diclorometano (3 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió TFA (0,1 ml) y se calentó a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 11 con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,090 g, 43 %). PdF.: 85-87 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,48 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, J= 13,8,4,8  
 60 ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,48 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, J= 13,8,4,8

Hz, 1H), 7,45 (dt,  $J=13,4,4,2$  Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,07 (d,  $J=12,4$  Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). MS (m/z): 429,69 ( $M^+ - HCl$ ).

#### Ejemplo 168

5

#### 6-((5-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,030 g, 15 %) mediante el acoplamiento de Suzuki de 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,227 g, 0,634 mmol) con el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol) seguido de desprotección del carbamato como se describe en **157**. PdF.: 136-137 °C.  $^1H$ -RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12,90 (s, 1H), 8,88 (d,  $J=3,1$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,53 (c,  $J=4,2$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

#### Ejemplo 169

20

#### 6-((5-(1H-Indol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,154 g, 0,634 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol). Sólido verde claro (0,025 g, 13 %). PdF.: 120-122 °C.  $^1H$ -RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 11,30 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J=4,2, 1,6$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,84 (dd,  $J=8,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (t,  $J=2,7$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,20 (s, 2H).

#### Ejemplo 170

#### 30 6-((5-(1H-Indol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,015 g, 8 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol), ácido 1H-indol-6-ilborónico (0,102 g, 0,634 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol). PdF.: 143-145 °C.  $^1H$ -RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 11,38 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J=4,0, 1,5$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J=8,4, 1,4$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J=8,8, 1,9$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,54 (c,  $J=4,2$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,20 (s, 2H).

#### 40 Ejemplo 171

#### 6-((5-(2-Cloropiridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanquecino (0,020 g, 11 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (0,099 g, 0,634 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol). PdF.: 197-199 °C.  $^1H$ -RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,1, 1,5$  Hz, 1H), 8,79 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (dd,  $J=5,2, 1,5$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J=8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,54 (c,  $J=4,2$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H).

50

#### Ejemplo 172

#### 6-((5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

55 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,050 g, 25 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,227 g, 0,634 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol) seguido del procedimiento descrito en el ejemplo **157**. PdF.: 246-249 °C.  $^1H$ -RMN ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12,82 (s, 1H), 8,88 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,03

60

(s, 1H), 8,01 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J=8,6,1,5$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,53 (c,  $J=4,2$  Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

#### Ejemplo 173

5

#### 6-((5-(Piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,150 g, 0,507 mmol), ácido piridina-3-borónico (0,079 g, 0,649 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04052 mmol) seguido del procedimiento descrito en el ejemplo 157. Sólido amarillo (0,040 g, 24 %). PdF.: 208-210 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,1,1,7$  Hz, 1H), 8,77 (m, 3H), 8,38 (dd,  $J=8,4,0,9$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,04 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J=8,7,2,0$  Hz, 1H), 7,53 (c,  $J=4,2$  Hz, 1H), 6,24 (s, 2H).

#### 15 Ejemplo 174

#### (S)-6-((5-(1-(Pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó por alquilación del ejemplo 143 (0,300 g, 0,916 mmol) con 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,291 g, 1,09 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 156 usando hidruro de sodio (0,026 g, 1,09 mmol) y DMF (6 ml) seguido de desprotección del carbamato usando el procedimiento descrito para 157. Sólido amarillo (0,100 g, 44 %).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,1,1,4$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,2$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,26-2,96 (m, 5H), 2,28-2,11 (m, 2H).

#### Ejemplo 175

#### Clorhidrato de (S)-6-((5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

30

el ejemplo 174 (0,100 g, 0,25 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,070 g, 65 %). PdF.: 117-121 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,12 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 8,87 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,27 (t,  $J=3,3$  Hz, 1H), 3,69-3,34 (m, 4H), 2,43-2,30 (s, 2H).

#### Ejemplo 176

#### 40 Clorhidrato de 4-(2-(4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 156 usando el ejemplo 143 (0,150 g, 0,458 mmol), hidruro de sodio (0,022 g, 0,55 mmol), (4-(2-cloroetil)morfolina (0,115 g, 1,00 mmol) y DMF (3 ml) seguido por el procedimiento descrito para 175. Sólido amarillo (0,080g, 36 %). PdF.: 118-120 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 11,08 (s, 1H), 9,06 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 8,74 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J=7,7,4,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,72 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,77 (t,  $J=11,5$  Hz, 2H), 3,65 (t,  $J=11,5$  Hz, 2H), 3,42 (d,  $J=11,6$  Hz, 2H), 3,17 (m, 2H).

#### 50 Ejemplo 177

#### 6-((5-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

55 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (0,130 g, 52 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 156 usando el ejemplo 143 (0,200 g, 0,610 mmol), carbonato de cesio (0,596 g, 1,83 mmol), metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (0,220 g, 1,22 mmol) y DMF (6 ml). PdF.: 182-184 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8,88 (dd,  $J=4,2,1,7$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,3,4,1$  Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,51 (dt,  $J=11,2,3,0$  Hz, 2H), 2,02 (m, 4H).

**Ejemplo 178****1-óxido de 6-((5-(1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina: T**

5

A una solución del ejemplo **146** (0,100 g, 0,269 mmol) en ácido acético (1 ml), solución de peróxido de hidrógeno (50 %, 1 ml) y calentada a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla se concentró, se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,015 g, 10 14 %). PdF.: 222-224 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,58-8,48 (m, 4H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 9,0,1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,4,6,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,95 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,22 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 3,77 (c, J= 5,5 Hz, 2H).

**Ejemplo 179**

15

**6-((5-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 1,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,0117 g, 0,432 mmol), carbonato de potasio (0,146 g, 1,05 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). (0,061 g, 45 %) Sólido amarillo (0,061 g, 45 %). PdF.: 159-163 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,0,1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,54 (dd, J= 8,3,4,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H).

**Ejemplo 180****5-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)pirimidin-2-amina:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 2-amino-5-pirimidinaborónico (0,058 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,020 g, 16 %). PdF.: 244-246 °C. MS (m/z): 354,72 (M+).

**Ejemplo 181****3-etil-6-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo:**

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), 3-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,157 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido blanquecino (0,070 g, 51 %). PdF.: 185-188 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,91 (dd, J= 4,2,1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 8,8,1,8 Hz, 1H), 45 7,83 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 8,3,4,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,10 (c, J= 7,6 Hz, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,48 (t, J= 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 182****50 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofeno-2-carbaldehído**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 2-formiltiofeno-4-borónico (0,032 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de 55 microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón (0,060 g, 7 %). PdF.: 195-197 °C. MS (m/z): 372,08 (M+).

**Ejemplo 183****60 6-((5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (0,065 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,060 g, 48 %). PdF.: 201-203 °C. MS (m/z): 369,98 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 184

##### 10 6-((5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (0,056 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido blanquecino (0,070 g, 54 %). PdF.: 179-181 °C. MS (m/z): 382,16 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 185

##### 20 6-((5-(2,3-Dihidrobencofuran-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 2,3-dihidrobencofuran-5-ilborónico (0,055 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón pálido (0,065 g, 50 %). PdF.: 131-133 °C. MS (m/z): 379,92 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 186

##### 30 5-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,096 g, 0,439 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,050 g, 42 %). PdF.: 194-197 °C. MS (m/z): 353,95 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 187

##### 40 6-((5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,069 g, 0,605 mmol) a 0 °C a una solución del ejemplo 146 (0,150 g, 0,403 mmol) y trietilamina (0,122 g, 1,21 mmol) en diclorometano (3 ml) y se calentó a TA. Después de 1 h, la mezcla se diluyó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Al residuo, se le añadieron fluoruro de cesio (0,270 g, 1,77 mmol) y terc-butanol (2 ml) y se calentaron a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,015 g, 10 %). PdF.: 168-170 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,88 (dt, J= 47, 1,4, 5 Hz, 2H), 4,56 (dt, J= 27, 7, 4,8 Hz, 2H) MS (m/z): 374,1 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 188

##### 55 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metanol (0,066 g, 0,475 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 0,027 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,067 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,080 g, 63 %). PdF.: 179-181 °C. MS (m/z): 382,16 (M<sup>+</sup>+1).

188-191 °C. MS (m/z): 373,95 (M+).

#### Ejemplo 189

##### 5 6-(2-(5-(1-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)quinolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 17 (0,100 g, 0,307 mmol), 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol  
10 (0,126 g, 0,394 mmol), carbonato de potasio (0,133 g, 0,963 mmol), dioxano (2,5 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,028 g, 0,024 mmol). Líquido amarillo (0,065 g, 44 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,85 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,63-1,30 (m, 6H).

15

#### Ejemplo 190

##### 2-(4-(3-(2-(Quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 146 a partir del ejemplo 189 (0,050 g, 0,104 mmol), ácido alcanfosulfónico (0,121 g, 0,521 mmol), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Sólido marrón (0,031g, 74 %). PdF.: 95-98 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,85 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,87 (t, J= 5,3 Hz, 1H), 4,11 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,70 (c, J= 5,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 6H).

25

#### Ejemplo 191

##### 6-((5-(3-etil-1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

30 A una solución del ejemplo 181 (0,050 g, 0,099 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió TFA (0,5 ml) y se calentó a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 11 con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,023 g, 61 %). PdF.: 211-213 °C. MS (m/z): 406,08 (M<sup>+</sup>).

35

#### Ejemplo 192

##### 6-(2-(5-(1H-Pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)quinolina:

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 17 (0,20 g, 0,615 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,231 g, 0,788 mmol), carbonato de potasio (0,266 g, 1,92 mmol), dioxano (5 ml), agua (1 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,057 g, 0,049 mmol). Sólido amarillo (0,075 g, 34 %). PdF.: 218-220 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 8,86 (dd, J= 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (dd, J= 8,2, 1,1 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,85  
45 (dd, J= 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H). MS (m/z): 359,89 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 193

##### 6-((5-(4-Metoxitiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

50

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 4-metil-2-tiofenoborónico (0,061 g, 0,432 mmol), carbonato de potasio (0,146 g, 1,058 mmol), dioxano (2,5 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón (0,048 g, 40 %). PdF.: 153-156 °C. MS (m/z): 357,85  
55 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 194

##### 6-((5-(5-Metiltiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

60

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 5-metil-2-tiofenilborónico (0,060 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 1,12 mmol), dioxano (2,5 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido blanquecino (0,035 g, 29 %). PdF.: 154-156 °C. MS (m/z): 5 357,85 (M+).

#### Ejemplo 195

##### 4-(5-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)morfolina

10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), ácido 6-morfolinopiridina-3-borónico (0,088 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 1,12 mmol), dioxano (2,5 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido amarillo (0,045 g, 31 %). PdF.: 183-185 °C. MS (m/z): 423,93 15 (M+).

#### Ejemplo 196

##### 6-((5-(6-(Piperidin-1-il)piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), 2-(piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,122 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,156 g, 1,12 mmol), dioxano (2,5 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 20 minutos. Sólido marrón (0,090 g, 63 %). 25 PdF.: 133-135 °C. MS (m/z): 422,18 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 197

##### 6-((5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 144 a partir del ejemplo 143 (0,130 g, 0,397 mmol), hidruro de sodio (0,014 g, 0,596 mmol), yoduro de etilo (0,123 g, 0,794 mmol) y DMF (3 ml). Sólido amarillo (0,065 g, 46 %). PdF.: 132-134 °C. MS (m/z): 356,03 (M<sup>+</sup>+1).

35

#### Ejemplo 198

##### 6-((5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

40

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 144 a partir del ejemplo 143 (0,130 g, 0,397 mmol), hidruro de sodio (0,014 g, 0,596 mmol), 2-bromopropano (0,097 g, 0,794 mmol) y DMF (3 ml). Sólido blanquecino (0,050 g, 34 %). PdF.: 126-128 °C. MS (m/z): 370,24 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 199

##### 6-((5-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 144 a partir del ejemplo 143 (0,130 g, 0,397 mmol), hidruro de sodio (0,014 g, 0,596 mmol), 1-bromo-2-metilpropano (0,108 g, 0,794 mmol) y DMF (3 ml). Sólido verde pálido (0,070 g, 46 %). PdF.: 160-163 °C. MS (m/z): 384,10 (M<sup>+</sup>+1).

50

#### Ejemplo 200

55

##### 1-(Pirrolidin-1-il)-2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanona

A una solución del ejemplo 155 (0,056 g, 0,145 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron N-etildiisopropilamina (0,018 g, 0,145 mmol) y HATU (0,055 g, 0,145 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió pirrolidina (0,020 g, 0,290 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con 60

acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,010 g, 16 %). PdF.: 136-138 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (dd, J= 2,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,52 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 4H).

#### Ejemplo 201

##### 6-((5-(1-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **144** a partir del ejemplo **143** (0,130 g, 0,397 mmol), hidruro de sodio (0,014 g, 0,596 mmol), 2-bromoetil metil éter (0,110 g, 0,794 mmol) y DMF (3 ml). Sólido amarillo pálido (0,050 g, 33 %). PdF.: 162-164 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,90 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,13 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,38 (t, J= 5,0 Hz, 2H), 3,81 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H).

#### Ejemplo 202

##### 20 N-Fenil-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

A una solución de intermedio **14** (0,10 g, 0,338 mmol) y anilina (0,047 g, 0,507 mmol) en o-xileno (0,8 ml), se le añadieron terc-butóxido de sodio (0,038 g, 0,405 mmol), trifenilfosfina (0,008 g, 0,033 mmol) y acetato de paladio (0,003 g, 0,169 mmol) y se desgasificaron durante 30 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (0,030 g, 25 %). PdF.: 237-239 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,72 (s, 1H), 8,87 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,53 (dd, J= 8,0, 4,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

#### Ejemplo 203

##### 35 6-((5-Fenoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

A una solución de intermedio **14** (0,10 g, 0,338 mmol) y fenol (0,031 g, 0,338 mmol) en N-metil pirrolidona (0,7 ml), se le añadió terc-butóxido de potasio (0,045 g, 0,405 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,040 g, 33 %). PdF.: 225-227 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,91 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (dd, J= 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H).

#### 45 Ejemplo 204

##### 2-fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,250 g, 0,845 mmol), pinacol éster del ácido 4-fluoro-3-metoxicarbonilfenilborónico (0,294 g, 0,422 mmol), acetato de potasio (0,276 g, 2,81 mmol), dioxano (4 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,050 g, 0,042 mmol). Sólido blanquecino (0,080 g, 23 %).

#### Ejemplo 205

55

##### Ácido 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico

A una solución del ejemplo **204** (0,080 g, 0,193 mmol) en metanol (1 ml), se le añadieron hidróxido de litio (0,075 g, 1,80 mmol) en agua (1 ml) y THF (2 ml) y se agitó a TA. Después de 12 h, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando HCl 0,5 N y el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter de petróleo y se secó al vacío para

proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,060 g, 78 %). El ácido se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

#### Ejemplo 206

5

#### 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Al ejemplo **205** (0,060 g, 0,149 mmol), se le añadió cloruro de tionilo (0,8 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo; se añadió amoniaco acuoso al 25 % (0,8 ml) al residuo a 0 °C y se agitó durante 10 15 minutos. El precipitado formado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,020 g, 34 %). PdF.: 262-264 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 8,2, 3,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H).

15

#### Ejemplo 207

#### 2-Cloro-4-(3-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **34** (0,065 g, 0,196 mmol), el intermedio **35** (0,070 g, 0,245 mmol), carbonato de potasio (0,090 g, 0,654 mmol), dioxano (2 ml), agua (0,3 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,018 g, 0,015 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido marrón (0,020 g, 23 %). PdF.: 216-219 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,01 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 25 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (dd, J= 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H).

#### Ejemplo 208

#### 30 1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **14** (0,200 g, 0,676 mmol), tri(n-butil)estannano de 1-etoxivinilo (0,244 g, 0,676 mmol), trifenilfosfina (0,0284 g, 0,054 mmol), tolueno (3,8 ml) y tris(dibencilidina)paladio (0) (0,028 g, 0,027 mmol) seguido de hidrólisis ácida. Sólido 35 marrón (0,080 g, 39 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,92 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,15 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

#### Ejemplo 209

#### 40 2-(1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etiliden) hidrazinacarboxamida

A una solución del ejemplo **208** (0,070 g, 0,230 mmol) en etanol (2 ml), se le añadieron acetato de sodio (0,018 g, 0,230 mmol) y clorhidrato de semicarbazida (0,026 g, 0,230 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con solución de bicarbonato, diclorometano y se secó al vacío 45 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,040 g, 48 %). PdF.: 249-250 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,70 (s, 1H), 8,88 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J= 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,2, 4,1 Hz, 1H), 6,78 (s a, 2H), 6,14 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

#### 50 Ejemplo 210

#### 4-(3-(Benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-clorobenzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **1** usando el intermedio **38** 55 (0,150 g, 0,496 mmol), el intermedio **35** (0,174 g, 0,620 mmol), carbonato de potasio (0,228 g, 1,65 mmol), dioxano (3 ml), agua (1 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,045 g, 0,039 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 30 minutos. Sólido amarillo (0,090 g, 43 %). PdF.: 238-240 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,38 (s, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,18 (s, 2H).

60

**Ejemplo 211****2-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)propan-2-ol**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,150 g, 0,507 mmol), el intermedio 19 (0,177 g, 0,634 mmol), carbonato de potasio (0,233 g, 1,68 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,6 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,047 g, 0,040 mmol). Sólido verde pálido (0,080 g, 38 %). PdF.: 85-89 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9,59 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,15 (m, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,53 (dd, J=8,1,4,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

10

**Ejemplo 212****2-Cloro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:**

15 el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,065 g, 46 %) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), el intermedio 22 (0,118 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,155 g, 1,12 mmol), DMF (8 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol). PdF.: 241-244 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (dd, J= 4,0,2,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (dd, J= 11,6,1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,83 (dd, J= 8,7,1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3,4,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H).

20

**Ejemplo 213****3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina:**

25 el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 16 (0,180 g, 0,571 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,215 g, 0,731 mmol), carbonato de potasio (0,260 g, 1,88 mmol), dioxano (3,5 ml), agua (0,8 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,052 g, 0,044 mmol). Sólido amarillo (0,165 g, 83 %). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,22 (s, 1H), 8,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,45 (dt, J= 9,2,4,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H).

30

**Ejemplo 214****2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 40 (0,450 g, 1,45 mmol), el intermedio 35 (0,511 g, 1,81 mmol), carbonato de potasio (0,668g, 3,33 mmol), dioxano (5 ml), agua (1,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,134 g, 0,116 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 45 minutos. Sólido blanquecino (0,250 g, 40 %). PdF.: 140-143 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (dd, J= 3,8,2,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,4,4,2 Hz, 1H), 6,73 (c, J= 6,7 Hz, 1H), 2,25 (d, J= 7,0 Hz, 3H).

40

**Ejemplo 215****2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida**

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 29 (0,150 g, 0,508 mmol), el intermedio 35 (0,179 g, 0,636 mmol), carbonato de potasio (0,234 g, 1,69 mmol), dioxano (3 ml), agua (1 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,047 g, 0,040 mmol) y en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 45 minutos. Sólido blanquecino (0,095 g, 45 %). PdF.: 212-214 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (dd, J= 4,1,2,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,6, 4,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H).

55

**Ejemplo 216****Oxima de 1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona**

60 A una solución del ejemplo 208 (0,060 g, 0,197 mmol) en etanol (1,3 ml), se le añadieron acetato de sodio (0,016 g,

0,197 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,013 g, 0,197 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con solución de bicarbonato, diclorometano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla aproximadamente 9:1 de dos isómeros. Sólido blanquecino (0,030 g, 48 %). PdF.: 259-261 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,95 (s, 0,9H), 11,28 (s, 0,1H), 8,88 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,8 Hz, 0,1H), 8,61 (d, J= 8,4 Hz, 0,1H), 8,52 (d, J= 8,8 Hz, 0,9H), 8,36 (d, J= 8,4 Hz, 0,9H), 8,00 (m, 3H), 7,81 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 0,2H), 6,15 (s, 1,8H), 2,74 (s, 0,3H), 2,30 (s, 2,7H).

#### Ejemplo 217

10

#### O-Metil oxima de 1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etanona

El compuesto del título se preparó como una mezcla aproximadamente 9,5:0,5 de dos isómeros usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo **216** a partir del ejemplo **208** (0,070 g, 0,230 mmol), etanol (1,5 ml), acetato de sodio (0,018 g, 0,230 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (0,019 g, 0,230 mmol). Sólido blanquecino (0,020 g, 26 %). PdF.: 155-157 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 8,8 Hz, 0,05H), 8,55 (d, J= 8,8 Hz, 0,95H), 8,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,81 (dd, J= 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,01 (s, 2,85H), 3,79 (s, 0,15H), 2,32 (s, 2,85H), 2,24 (s, 0,15H).

#### 20 Ejemplo 218

#### N'-(1-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etiliden)acetohidrazida

A una solución del ejemplo **208** (0,070 g, 0,230 mmol) en etanol (1,3 ml), se le añadió acetil hidrazida (0,017 g, 0,230 mmol) a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla aproximadamente 1:1 de dos isómeros. Sólido amarillo pálido (0,035 g, 42 %). PdF.: 249-251 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10,79 (s, 0,5 H), 10,76 (s, 0,5H), 8,89 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J= 8,7 Hz, 0,5H), 8,55 (d, J= 8,8 Hz, 0,5H), 8,37 (m, 1,5H), 8,20 (d, J= 9,0 Hz, 0,5H), 8,01 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

#### Ejemplo 219

#### 35 6-((5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo **152** usando el intermedio **14** (0,150 g, 0,507 mmol), N-metilpiperazina (0,076 g, 0,760 mmol), fluoruro de cesio (0,154 g, 1,01 mmol) y DMF (4,5 ml). Sólido marrón (0,023 g, 13 %). PdF.: 131-133 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,87 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 2,42 (s a, 4H), 2,22 (s, 3H).

#### Ejemplo 220

#### 45 N'-(1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)etiliden)iso-nicotinohidrazida

A una solución del ejemplo **208** (0,065 g, 0,214 mmol) en etanol (1,5 ml), se le añadió hidrazida isonicotínica (0,050 g, 0,428 mmol) a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un único isómero y como un sólido amarillo pálido (0,070 g, 77 %). PdF.: 239-241 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,24 (s, 1H), 8,88 (dd, J= 4,1, 2,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,60 (s a, 1H), 8,37 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (dd, J= 8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

#### Ejemplo 221

#### 55 (-)-2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

El isómero se obtuvo a través de separación SFC preparativa del compuesto racémico, es decir (±)-2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida (0,24 g) en una columna CHIRALPAK IA (250 x 30 mm; 5 μ) usando etanol:CO<sub>2</sub> (35: 65) como fase móvil a un caudal de 70 g/min. Sólido blanquecino (0,095 g). e.e. 96,84 %. Tr: 4,27 minutos (columna CHIRALPAK IA (250 x 4,6 mm; 5 μ) usando etanol: CO<sub>2</sub>(40:60) como fase móvil a un caudal

de 3,0 ml/min.). PdF: 202-203 °C.

$[\alpha]_D^{23}$ : -427.30 (c

= 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>+ DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,79 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,2, 4,2 Hz, 1H), 6,62 (c, J= 6,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,34 (d, J= 7,1 Hz, 3H).

#### Ejemplo 222

##### (+)-2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

10

El isómero se obtuvo a través de separación SFC preparativa del compuesto racémico, es decir (±)-2-cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida (0,24 g) en una columna CHIRALPAK IA (250 x 30 mm; 5 μ) usando etanol:CO<sub>2</sub> (35: 65) como fase móvil a un caudal de 70 g/min. Sólido blanquecino (0,035 g). e.e. 96,21 %. Tr: 4,82 minutos (columna CHIRALPAK IA (250 x 4,6 mm; 5 μ) usando etanol:CO<sub>2</sub>(40: 60) como fase móvil a un caudal de 3,0 ml/min.). PdF: 200-202 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,90 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 3H), 7,92 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,2, 4,2 Hz, 1H), 6,64 (c, J= 7,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 2,36 (d, J= 7,2 Hz, 3H).

15

#### Ejemplo 223

20

##### 4-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)benzamida:

el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,200 g, 0,676 mmol), el intermedio 42 (0,277 g, 0,879 mmol), carbonato de potasio (0,311 g, 2,25 mmol), dioxano (4 ml), agua (2 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,062 g, 0,054 mmol) en un horno microondas (100 W, 100 °C) durante 45 minutos. Sólido marrón (0,035 g, 12 %). PdF.: 230-232 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,88 (d, J= 2,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,84 (dd, J= 10,2, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (dd, J= 8,3, 4,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H).

30

#### Ejemplo 224

##### 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina:

a una solución del ejemplo 108 (0,100 g, 0,241 mmol) en acetona (0,6 ml), se le añadió oxona (0,74 g, 1,20 mmol) en agua (2 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 29 %) en forma de un sólido marrón pálido. PdF.: 182-183 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,4, 6,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H).

40

#### Ejemplo 225

##### 45 Clorhidrato de 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

Se añadió éter saturado con HCl (1 ml) a 0 °C a una solución del ejemplo 119 (0,020g, 0,045 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,012 g, 56 %). PdF.: 151-153 °C.

50

#### Ejemplo 226

##### 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

A una solución del ejemplo 119 (0,060 g, 0,135 mmol) en diclorometano (1 ml), se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,46 g, 0,270 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris. (0,016 g, 26 %). PdF.: 212-215 °C. <sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 9,1

55

Hz, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,30 (d,  $J=$  1,5 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=$  8,6 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J=$  9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=$  8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J=$  8,4, 6,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,14 (t,  $J=$  7,3 Hz, 3H).

### Ejemplo 227

5

#### 6-((5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando el intermedio 14 (0,100 g, 0,338 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,088 g, 0,422 mmol), carbonato de potasio (0,155 g, 1,12 mmol), DMF (2 ml), agua (0,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,031 g, 0,027 mmol) en irradiación de microondas (100 W, 100 °C) durante 45 minutos. Sólido marrón (0,025g, 23 %). Pdf.: 215-218 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12,94 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J=$  4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d,  $J=$  8,7 Hz, 1H), 8,36 (d,  $J=$  7,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d,  $J=$  7,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,53 (dd,  $J=$  8,3, 4,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

15

### ENSAYO BIOLÓGICO

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante una serie de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos que se pueden llevar a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ejemplifican a continuación.

20

#### 1. Protocolo de ensayo de cinasa MET:

##### determinación colorimétrica de la actividad de cinasa c-Met

25

La tirosina cinasa receptora c-Met es una glucoproteína transmembrana heterodimérica implicada en varios procesos celulares que ayudan en la progresión del tumor. La fosforilación de los residuos de tirosina en el dominio de la cinasa c-Met es crítica para su actividad y los efectos derivados resultantes. El ensayo colorimétrico permite la detección de la forma fosforilada de un péptido biotinilado tras la activación de la cinasa Met recombinante humana.

30

##### Protocolo de ensayo de cinasa MET:

La actividad de cinasa c-Met se determinará usando un kit de ensayo de cinasa Met HTScan® (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) con modificaciones. Todas las incubaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. En resumen, se añaden 12,5  $\mu\text{l}$  de un cóctel de reacción 4X (tampón DTT/cinasa que contiene una cantidad apropiada de cinasa Met humana) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos que contiene 12,5  $\mu\text{l}$  de compuesto de interés diluido previamente y se incuba durante 5 minutos. Después de la incubación inicial, se añaden 25  $\mu\text{l}$ /pocillo de 2X ATP/péptido biotinilado y se incuba durante 30 minutos adicionales. La reacción finaliza mediante la adición de 50  $\mu\text{l}$ /pocillo de tampón de detención (EDTA 50 mM, pH 8,0). La mezcla de reacción (25  $\mu\text{l}$ /pocillo) se transfiere a continuación a una placa recubierta con estreptavidina (Perkin Elmer, N° de catálogo 4009-0010) que contiene 75  $\mu\text{l}$  de  $d\text{H}_2\text{O}$  y se incuba durante 60 minutos. La placa se lava con 200  $\mu\text{l}$ /pocillo de tampón de lavado (1X PBS, Tween-20 al 0,05 %). Después del lavado, se añaden 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de mAb de fosfotirosina (1:1000 en tampón de lavado que contiene un 1 % de BSA) y se incuba durante 60 minutos. Después de otra ronda de lavados, se añaden 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de IgG anti-ratón etiquetada con europio (1:500 en tampón de lavado que contiene un 1 % de BSA) y se incuba durante 30 minutos adicionales. Después de lavados adicionales, se añaden 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de la solución de potenciación Delfia® (Perkin Elmer, N.º de catálogo 1244-105) y se incuba durante 45 minutos. La fluorescencia se mide en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a 340 nm (excitación) y 615 nm (emisión) para calcular el % de inhibición. Los datos generados pueden analizarse adicionalmente usando Graphpad Prism (software Graphpad, San Diego CA) para la determinación de la  $\text{CI}_{50}$ .

50

**Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación en la tabla 2 como % de inhibición de c-Met a 1  $\mu\text{M}$ .

Tabla 2

Comp.	Inhibición	CI 50	Comp	Inhibición	CI 50
Ej. 2	A	+++	Ej. 52	A	++++
Ej. 6	A	+++	Ej. 108	A	++++
Ej. 8	A	+++	Ej. 119	A	++++
Ej. 9	A	+++	Ej. 130	A	++++
Ej. 13	A	+++	Ej. 134	A	++++
Ej. 14	A	++	Ej. 137	A	++++

Ej. 15	A	+++	Ej. 221	A	+++
Ej. 16	A	+++	Ej. 222	B	+
Ej. 21	B	+			
A= >75 a 100 y B = >50-<75 %; ++++= ≤ 50 nm; +++ = >50 a ≤100 nM; ++ =>100-≤250 y + =>251-≤1000 nM.					

**Inhibición de la proliferación de MKN-45:** los ensayos de proliferación celular se llevaron a cabo usando la línea celular de adenocarcinoma gástrico humano de alta expresión de Met, MKN-45, de acuerdo con el siguiente esquema:

5 **Día 1:** las células se colocaron en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento completo.

**Día 2:** Se añadieron compuestos a las concentraciones deseadas.

**Día 5:** la viabilidad celular se determinó usando el ensayo de reducción de colorante de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT).

10 **Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación como % de inhibición de la proliferación de MKN-45 a 1 µM en la tabla 3, a 0,1 µM en la tabla 3A y como valores de IC<sub>50</sub> en la tabla 4.

**Tabla 3: % de inhibición**

Comp.	a 1 uM	Comp.	a 1 uM	Comp.	a 1 uM	Comp.	a 1 uM
Ej. 1	C	Ej. 70	D	Ej. 97	C	Ej. 141	A
Ej. 18	D	Ej. 71	C	Ej. 98	B	Ej. 147	D
Ej. 19	D	Ej. 73	B	Ej. 99	B	Ej. 148	D
Ej. 22	D	Ej. 74	B	Ej. 102	A	Ej. 150	D
Ej. 23	D	Ej. 75	D	Ej. 104	A	Ej. 151	B
Ej. 24	D	Ej. 76	B	Ej. 105	D	Ej. 167	C
Ej. 25	D	Ej. 77	B	Ej. 106	A	Ej. 180	C
Ej. 47	B	Ej. 78	B	Ej. 110	B	Ej. 181	A
Ej. 48	A	Ej. 79	B	Ej. 111	A	Ej. 182	C
Ej. 49	C	Ej. 80	C	Ej. 114	B	Ej. 184	D
Ej. 51	D	Ej. 81	A	Ej. 115	A	Ej. 185	D
Ej. 56	D	Ej. 84	D	Ej. 116	A	Ej. 186	D
Ej. 58	D	Ej. 85	A	Ej. 117	A	Ej. 190	D
Ej. 59	B	Ej. 86	A	Ej. 118	A	Ej. 191	C
Ej. 60	D	Ej. 87	D	Ej. 120	C	Ej. 192	D
Ej. 61	A	Ej. 88	D	Ej. 121	D	Ej. 193	B
Ej. 62	A	Ej. 89	D	Ej. 122	D	Ej. 194	B
Ej. 63	B	Ej. 90	A	Ej. 124	B	Ej. 195	B
Ej. 64	C	Ej. 91	B	Ej. 125	D	Ej. 196	D
Ej. 65	D	Ej. 92	D	Ej. 127	A	Ej. 212	C
Ej. 66	C	Ej. 93	C	Ej. 137	B	Ej. 225	B
Ej. 67	13,83	Ej. 94	D	Ej. 138	A	Ej. 226	D
Ej. 68	D	Ej. 95	B	Ej. 139	D	Ej. 227	D
Ej. 69	D	Ej. 96	D	Ej. 140	A		
<b>D = &lt; 25 %, C = ≥25-&lt;50 %, B = ≥50-&lt;75 %, A = ≥75 al 100 %</b>							

15

**Tabla 3A**

Comp	Inhibición	Comp	Inhibición	Comp	Inhibición
Ej. 47	D	Ej. 95	D	Ej. 182	D
Ej. 48	D	Ej. 96	D	Ej. 183	D
Ej. 49	D	Ej. 97	C	Ej. 184	D
Ej. 51	D	Ej. 98	C	Ej. 185	D
Ej. 52	D	Ej. 99	B	Ej. 186	D
Ej. 55	D	Ej. 102	B	Ej. 187	A
Ej. 56	D	Ej. 103	D	Ej. 188	A
Ej. 58	D	Ej. 104	B	Ej. 190	D
Ej. 59	D	Ej. 105	D	Ej. 191	C
Ej. 60	D	Ej. 106	D	Ej. 192	D
Ej. 61	A	Ej. 107	D	Ej. 193	D

ES 2 715 611 T3

Ej. 62	A	Ej. 108	B	Ej. 194	D
Ej. 63	D	Ej. 109	A	Ej. 195	C
Ej. 64	D	Ej. 110	B	Ej. 196	D
Ej. 65	D	Ej. 111	D	Ej. 197	C
Ej. 66	D	Ej. 113	A	Ej. 198	D
Ej. 67	D	Ej. 114	B	Ej. 199	D
Ej. 68	D	Ej. 115	D	Ej. 200	D
Ej. 69	D	Ej. 116	D	Ej. 201	D
Ej. 70	D	Ej. 117	B	Ej. 202	D
Ej. 71	D	Ej. 118	D	Ej. 203	D
Ej. 72	D	Ej. 119	A	Ej. 212	A
Ej. 73	A	Ej. 120	A	Ej. 206	B
Ej. 74	B	Ej. 121	A	Ej. 207	A
Ej. 75	D	Ej. 122	D	Ej. 209	A
Ej. 76	A	Ej. 123	B	Ej. 210	A
Ej. 77	B	Ej. 124	A	Ej. 214	A
Ej. 78	B	Ej. 125	D	Ej. 215	D
Ej. 79	D	Ej. 126	A	Ej. 216	D
Ej. 80	D	Ej. 127	A	Ej. 217	B
Ej. 81	B	Ej. 130	A	Ej. 218	D
Ej. 84	D	Ej. 133	A	Ej. 219	D
Ej. 85	D	Ej. 134	B	Ej. 220	D
Ej. 86	D	Ej. 135	D	Ej. 221	B
Ej. 87	A	Ej. 137	A	Ej. 222	C
Ej. 88	D	Ej. 138	C	Ej. 223	A
Ej. 89	A	Ej. 139	B	Ej. 224	C
Ej. 90	B	Ej. 140	A	Ej. 225	A
Ej. 91	C	Ej. 141	A	Ej. 226	D
Ej. 92	D	Ej. 142	A	Ej. 227	C
Ej. 93	C	Ej. 180	D		
Ej. 94	B	Ej. 181	D		

**D = < 25 %, C = ≥25-<50 %, B = ≥50-<75 %, A = ≥75 al 100 %**

**Tabla 4**

Comp	IC 50 (nm)	CI 50 (nM)	Comp	IC 50 (nm)	CI 50 (nM)
Ej. 2	E	-	Ej. 108	A	A'
Ej. 4	C	-	Ej. 119	A	A'
Ej. 6	C	-	Ej. 130	A	A'
Ej. 8	E	-	Ej. 133	A	
Ej. 9	B	B'	Ej. 134	A	A'
Ej. 14	B	B'	Ej. 137	A	A'
Ej. 15	B	B'	Ej. 142	B	-
Ej. 16	A	A'	Ej. 143	B	-
Ej. 21	C	-	Ej. 144	B	-
Ej. 22	E	-	Ej. 146	B	B'
Ej. 26	D	-	Ej. 152	C	-
Ej. 27	B	-	Ej. 157	D	-
Ej. 28	C	-	Ej. 164	B	B'
Ej. 30	C	-	Ej. 168	C	-
Ej31	C	-	Ej. 169	D	-
Ej. 32	D	-	Ej. 170	D	-
Ej33	C	-	Ej. 171	C	-
Ej34	D	-	Ej. 172	D	-
Ej35	B	-	Ej. 173	D	-
Ej. 36	B	-	Ej. 175	C	-
Ej. 37	A	-	Ej. 176	D	-
Ej. 38	D	-	Ej177	D	-
Ej. 39	B	-	Ej. 179	C	-

Ej. 40	D	-	Ej. 187	A	-
Ej41	B	-	Ej. 188	B	-
Ej43	A	B'	Ej. 207	A	-
Ej. 44	B	-	Ej. 209	A	-
Ej45	B	-	Ej. 210	A	-
Ej. 46	A	B'	Ej. 211	C	-
Ej. 52	A	A'	Ej. 214	A	-
Ej55	B	-	Ej. 221	A	-
Ej61	A	-	Ej222	C	-
Ej62	A	-			-

A = A' ≤ 50 ; B =B' = > 50 to ≤150 ; C = >150-≤500; D = >500-≤1000 & E = > 1000 en nM

**Inhibición de la fosforilación de cinasa c-Met en células MKN-45:** las células MKN45 son un prototipo de células «adictas a c-Met» que tienen cinasa c-Met activada de forma constitutiva similar a la observada en las subsecciones de pacientes con cáncer gástrico o hepatocelular con actividad de cinasa c-Met desregulada. La inhibición de la fosforilación de Met se determinó usando un ensayo ELISA basado en células de acuerdo con el siguiente programa:

Día 1: las células MKN-45 se colocaron en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento completo.

Día 2: Los inhibidores a la concentración deseada se añadieron a las placas y se incubaron durante 1 h y se lisaron posteriormente.

10

Los lisados se transfirieron a placas NUNC Maxisorp recubiertas con anticuerpo anti-receptor cMet. Se usaron mAb para fosfo-tirosina y anti-IgG de ratón revestido con HRP como anticuerpos primarios y secundarios respectivamente. La densidad óptica se midió en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a 450 nM. La inhibición de la fosforilación de c-Met en esta línea celular indica un potencial terapéutico para compuestos de ensayo en pacientes

15 diagnosticados con cánceres causados por la señalización aberrante de cinasa c-Met.

**Resultados:** los resultados se han proporcionado anteriormente en la tabla 4 como valores de CI50.

**Inhibición de la fosforilación de cinasa c-Met en células NCI-H441:** La inhibición de la fosforilación de Met se determinó usando un ensayo ELISA basado en células de acuerdo con el siguiente programa:

Día 1: las células NCI-H441 se colocaron en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento completo.

Día 2: Los inhibidores a la concentración deseada se añadieron a las placas, se incubaron durante 1 h y se lisaron posteriormente. Los lisados se transfirieron a placas NUNC Maxisorp recubiertas con anticuerpo anti-receptor cMet.

25 Se usaron mAb para fosfo-tirosina y anti-IgG de ratón revestido con HRP como anticuerpos primarios y secundarios respectivamente. La densidad óptica se midió en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a 450 nM. Los compuestos inhibieron de forma potente la fosforilación de cinasa c-Met en NCI-H441, una línea celular derivada de cáncer de pulmón no microcítico lo que indica un potencial terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón con *kras* mutante.

30

**Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación en la tabla 5 como valores de CI50.

**Tabla 5**

Comp	CI 50
Ej. 146	+++
Ej. 14	++
Ej. 15	++
Ej. 52	+
Ej. 108	+
Ej. 119	+
Ej. 139	+
Ej. 134	+
Ej. 137	+

+ = ≤ 10; ++ = > 10 to <50 +++ = >50-≤100 en nM

35 **Inhibición de la fosforilación de Akt en células MKN-45 o NCI-H441:** Akt es una serina-treonina cinasa y un marcador corriente abajo regulado por cinasa c-Met a través de la vía de PI3K. Una vez fosforilada, Akt regula varios procesos finales, incluida la supervivencia y el crecimiento celulares. Las células se trataron con 0-1000 nM de

compuestos de ensayo, se lisaron y las proteínas se separaron en una SDS-PAGE al 10 %. Después de la separación, las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa y se detectaron mediante quimioluminiscencia después de la incubación con mAb pAkt S473 (primario) y Ab de conejo anti-ratón (secundario). La intensidad de las bandas se determinó usando ImageJ 1.42q (NIH, EE. UU.) y se normalizó respecto a actina (control de carga).

5

**Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación como valores de CI50 en la tabla 6.

**Tabla 6 FOSFORILACIÓN DE AKT**

Comp	MKN-45 (CI50-nM)	NCI-H441 (CI50-nM)
Ej. 146	-	B
Ej. 15	D	A
Ej. 52	C	A
Ej. 108	A	A
Ej. 119	A	A
Ej. 130	C	B
Ej. 134	A	A
A = $\leq 25$ ; B = $> 25$ a $\leq 50$ , C = $> 50$ - $\leq 100$ , D = $> 100$ - $\leq 200$ en nM,		

- 10 **6. Inducción de la apoptosis en células MKN-45:** la inducción de caspasa 3 se midió fluorimétricamente. Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del compuesto durante 24 h. Después de la incubación, las células se recogieron y se contaron. Se usó un número igual de células viables por pocillo ( $0,3 \times 10^6$  células) para la determinación de la actividad de caspasa-3. El aumento en la apoptosis manifestado por una elevación en los niveles de caspasa-3 se determinó usando un kit Caspase-3 de Millipore. Los datos se expresan como un porcentaje de la
- 15 respuesta máxima (100 %). Los compuestos de la invención indujeron apoptosis de forma dependiente de la dosis en células MKN-45, manifestada por un aumento en la actividad de caspasa-3.

**Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación como porcentaje de inducción a  $3 \mu\text{M}$  en la tabla 7.

20

**Tabla 7**

Comp	Apoptosis en células MKN-45)
Ej. 15	A
Ej. 52	A
Ej. 108	A
Ej. 119	A
Ej. 130	B
Ej. 134	A
B = $\leq 50$ , A = $> 50$ al 100 %	

- 25 **7. Inhibición de la fosforilación de Met inducida por HGF en células MDA-MB-231:** MDA-MB-231 es una línea celular de cáncer de mama que tiene un alto nivel de expresión de c-Met. La activación de cinasa Met en estas células ocurre solo después de la adición de su ligando natural, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Al unirse al dominio extracelular de la enzima, desencadena la fosforilación de los residuos de tirosina y regula varios eventos posteriores tales como la proliferación celular. Los ensayos de proliferación celular se llevaron a cabo usando la línea celular de alta expresión de Met, (MDA-MB-231), de acuerdo con el siguiente esquema:

**Día 1:** las células se colocaron en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento completo.

- 30 **Día 2:** El medio se reemplazó con un medio de inanición que contenía BSA al 0,04 %.

**Día 3:** Se añadieron inhibidores a las concentraciones deseadas y HGF (50 ng/ml).

**Día 5:** la viabilidad celular se determinó usando el ensayo de reducción de colorante de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT).

- 35 Los compuestos de la presente invención ensayados inhibieron de forma potente la fosforilación de Met inducida por HGF en células MDA-MB-231, lo que implica su papel en la modulación del eje HGF/Met en cáncer de mama.

**Resultados:** los resultados se proporcionan a continuación en la tabla 8 como valores de CI50.

40

**Tabla 8**

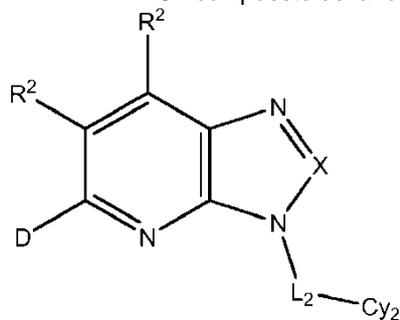
Comp	Fosforilación de Met estimulada por HGF
Ej. 15	+

# ES 2 715 611 T3

<b>Ej. 108</b>	+
<b>Ej. 119</b>	+
<b>Ej. 130</b>	+
<b>Ej. 134</b>	++
+ = $\leq 10$ ; ++ = $> 10$ a $\leq 50$ nM	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(IA-1)

5 o un tautómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal o N-óxido del mismo, donde

D es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir, sustituido por de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir o - CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

cada aparición de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir,

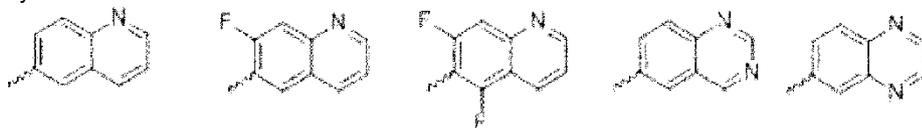
10 arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> que están directamente unidos a un átomo común pueden unirse para formar (i) un grupo oxo (C=O), tio (C=S) o imino (C=NR') (donde R' es H o alquilo) o (ii) un anillo de 3-14 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S;

15 cada aparición de R<sup>2</sup> es hidrógeno;

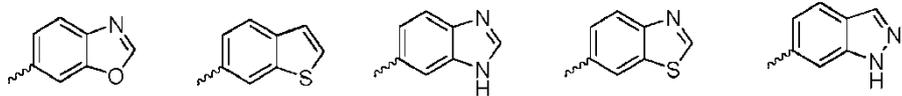
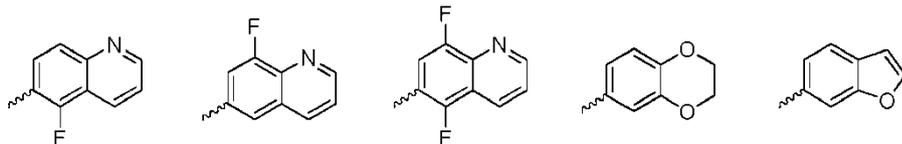
L<sub>2</sub> es -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

X es N;

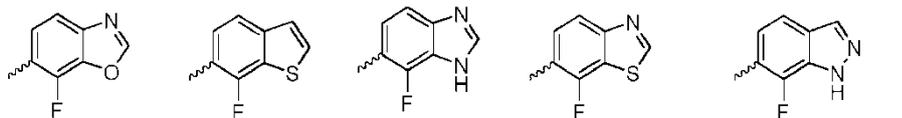
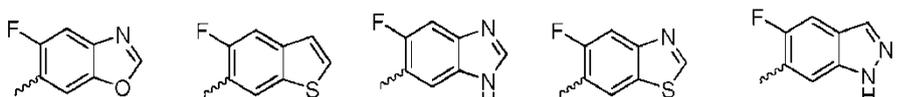
Cy<sup>2</sup> es

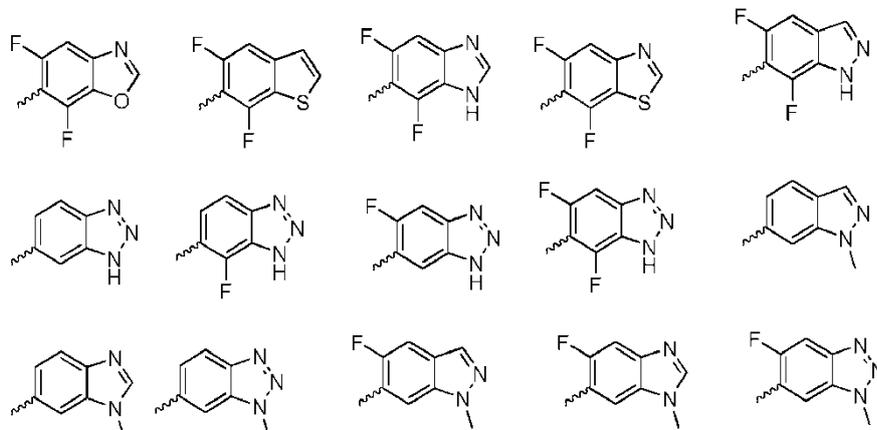


20



25





5

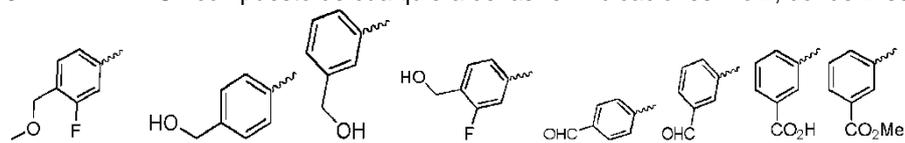
cada aparición de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido o sin sustituir, y cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R<sup>a</sup> y/o R<sup>b</sup> están unidos directamente a un átomo común, pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR<sup>c</sup> o S; y cada aparición de R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno, nitro, hidroxí, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido o sin sustituir.

15

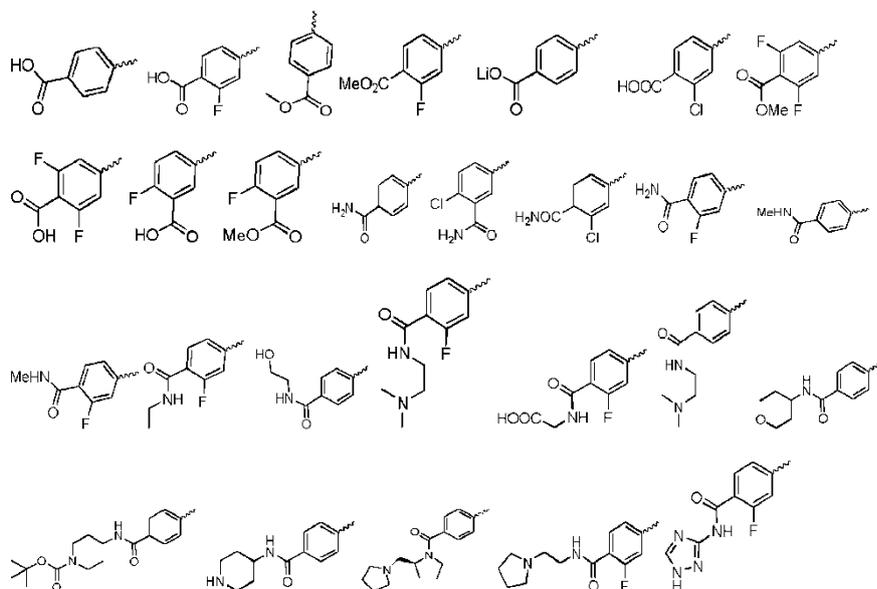
2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-

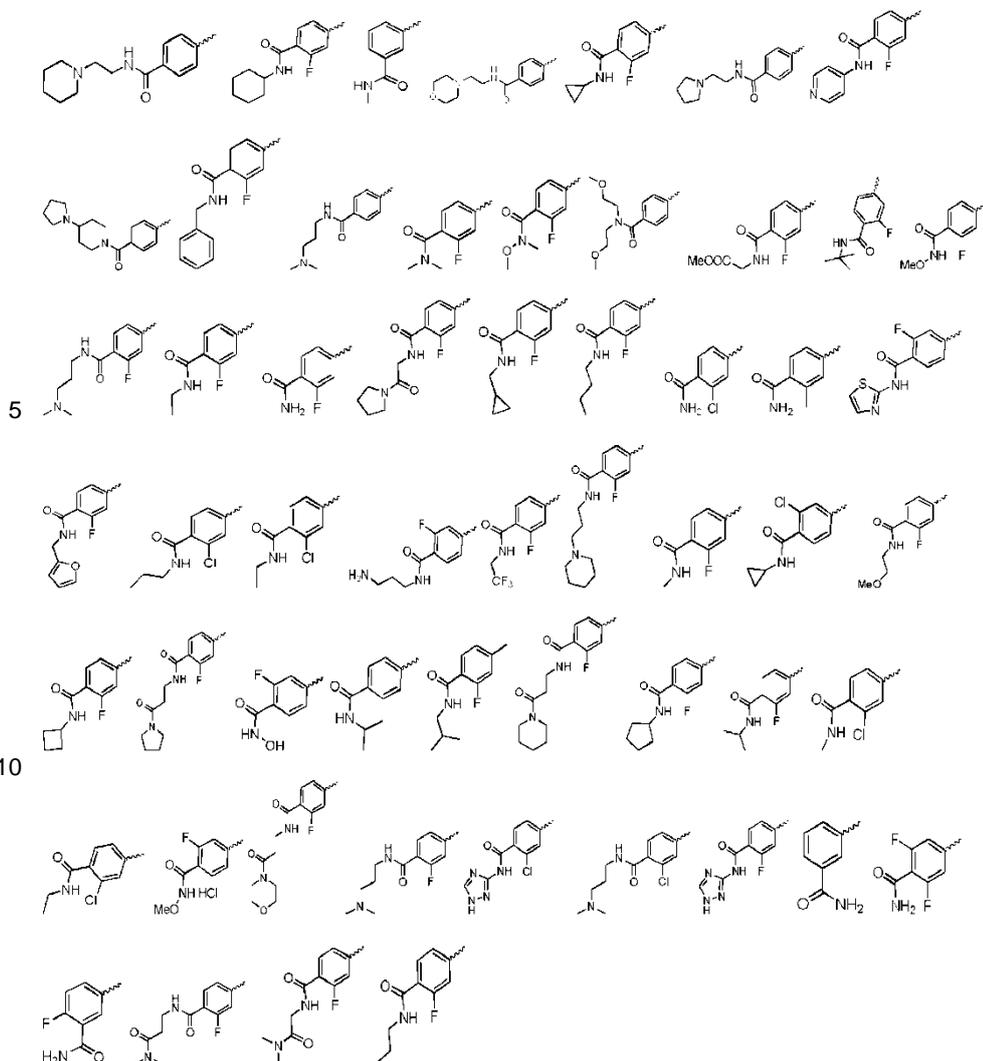
3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde D se selecciona de entre

20



25



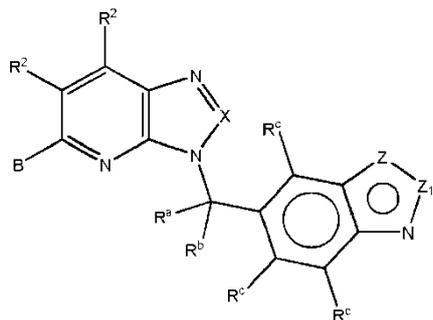


- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre  
 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído  
 (3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído  
 (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 20 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 25 2-fluoro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 N-(2-Hidroxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-  
 30 b]piridin-5-il)benzoato de litio  
 (4-metilpiperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida  
 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de (S)-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
- 5 (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 clorhidrato de (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-morfolinoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 10 (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de N,N-Bis(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 6-((5-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
- 15 N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclohexil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(pirridin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 20 N-bencil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N,N-dimetil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acetato de metilo.  
 ácido 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acético  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida
- 25 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 N-metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 6-((5-(3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 30 N-terc-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-alil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 6-((5-(4-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 6-((5-(2-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
- 35 N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 40 2-fluoro-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 45 1-óxido de 6-((5-(4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 clorhidrato de N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(furan-2-ilmetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 50 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida  
 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-isobutil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclopentil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 55 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-cloro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-metil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclobutil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 60 2-fluoro-N-propil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

- N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
 N-etil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
 2-cloro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 5 clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida  
 N-(3-aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-N-ciclopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 10 2-fluoro-N-hidroxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 15 diclorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 20 diclorhidrato de N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 diclorhidrato de 2-Cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 25 ácido 2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Cloro-N-etil-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 30 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 3-(3-(Quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida clorhidrato de 2,6-Difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 35 clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 40 ácido 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(Benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-clorobenzamida  
 2-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)propan-2-ol  
 45 2-Cloro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (-)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (+)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)benzamida  
 50 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 clorhidrato de 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 1-óxido de 6-((5-(3-cloro-4-(etilcarbamoil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina.

5. Un compuesto de la fórmula



(IV)

o un tautómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal o N-óxido del mismo, donde B se selecciona de entre Cy<sup>1</sup>;

Cy<sup>1</sup> es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir, sustituido por de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre 5 halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y -CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

X es N;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

cada aparición de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir, o ambos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 6 miembros saturado que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR<sup>o</sup> o S;

R<sup>c</sup> se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenoil sustituido o sin sustituir, alquinoil sustituido o sin sustituir, cicloalcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenoil sustituido o sin sustituir, 15 cicloalquenoilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclicoalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, - 20 OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> y -ONO<sub>2</sub>;

cada aparición de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> es independientemente hidrógeno, amino sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenoil sustituido o sin sustituir, alquinoil sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenoil sustituido o sin sustituir, 25 cicloalquenoilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclicoalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> que están directamente unidos a un átomo común pueden unirse para formar (i) un grupo oxo (C=O), tio (C=S) o imino (C=NR') (donde R' es H o alquilo) o (ii) anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que puede incluir opcionalmente 30 uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, NR' (donde R' es H o alquilo) o S;

Z se selecciona de entre CR<sup>c</sup>, S, O, NR<sup>c</sup>, R<sup>c</sup>C=CR<sup>c</sup>, -N=CR<sup>c</sup>-, -R<sup>c</sup>C=N-;

Z<sub>1</sub> se selecciona de entre N, NR<sup>c</sup> o CR<sup>c</sup>;

R<sup>c</sup> está ausente o se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

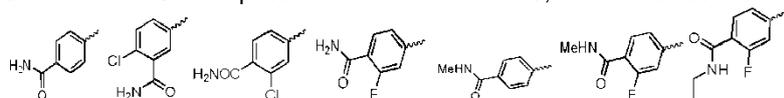
35

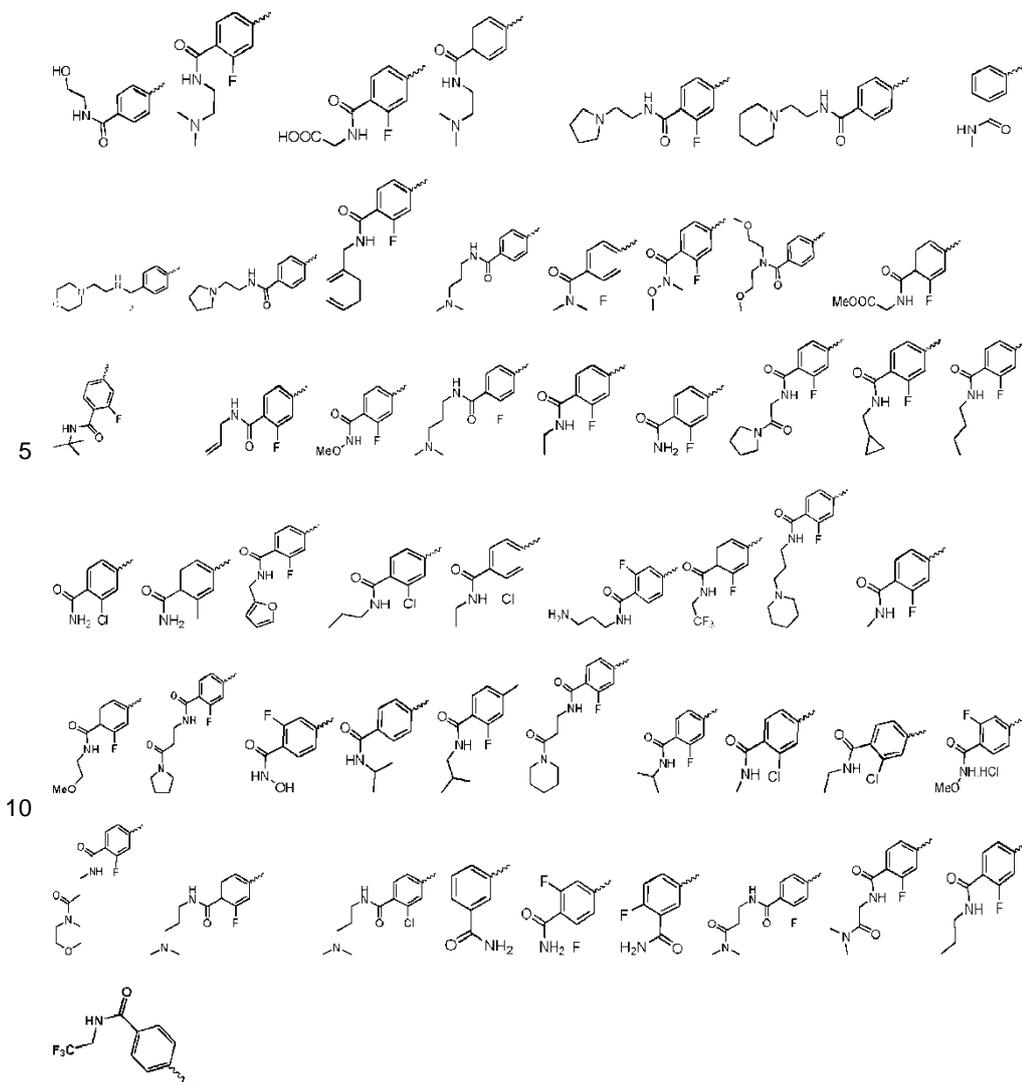
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde B está sustituido por -CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde B está sustituido por de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir.

40

8. Un compuesto de la reivindicación 5, donde B se selecciona de entre





- 5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-8, donde Z es CR<sup>c</sup>, N, S, O, HC=CH-, -N=CH-; Z<sub>1</sub> es CH o N; y cada aparición de R<sup>c</sup> es hidrógeno o flúor.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-9, donde Z es -HC=CH-, -S- o -O- y Z<sub>1</sub> es CH.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan de entre hidrógeno, metilo o flúor.
12. Un compuesto de la reivindicación 5, seleccionado de entre  
 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído  
 (3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo

- ácido 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-fluoro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 5 N-(2-Hidroxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de litio  
 (4-metilpiperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 10 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida  
 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo  
 clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de (S)-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 15 (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 clorhidrato de (R)-(3-hidropirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(2-morfolinoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 20 N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
 N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de N,N-Bis(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
 25 6-((5-(3-Fluoro-4-(metoximetil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclohexil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 30 2-Fluoro-N-(piridin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-Bencil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Fluoro-N,N-dimetil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acetato de metilo.  
 ácido 2-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acético  
 35 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 N-metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 6-((5-(3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 40 clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-terc-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-alil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 6-((5-(4-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 45 6-((5-(2-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 50 N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 55 2-fluoro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 1-óxido de 6-((5-(4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 clorhidrato de N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 60 2-fluoro-N-(furan-2-ilmetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

- 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida  
 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-isobutil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclopentil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 5 2-fluoro-N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-cloro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-metil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 10 N-ciclobutil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-propil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
 N-etil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
 15 2-cloro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida  
 N-(3-aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-N-ciclopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 20 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-hidroxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 25 2-fluoro-N-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 diclorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 30 2-Fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 diclorhidrato de N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 diclorhidrato de 2-Cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
 35 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-cloro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-Cloro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 40 2-Cloro-N-etil-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-fluoro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-Fluoro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Fluoro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 45 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 50 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 ácido 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-(5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(Benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-clorobenzamida  
 55 2-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)propan-2-ol  
 2-Cloro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (-)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (+)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 60 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)benzamida

1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina clorhidrato de 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
1-óxido de 6-((5-(3-cloro-4-(etilcarbamoil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5
13. Un compuesto seleccionado de entre:  
3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído  
(3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzaldehído
- 10 (4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
N-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo
- 15 ácido 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2-Fluoro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
N-(2-Hidroxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 20 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de litio  
(4-Metilpiperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida
- 25 4-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-il)benzamida clorhidrato de (S)-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona
- 30 (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona clorhidrato de (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(2-morfolinoetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 35 (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanona  
N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida clorhidrato de N,N-Bis(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanol  
6-((5-(3-Fluoro-4-(metoximetil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
- 40 N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-ciclohexil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N-(piridin-4-il)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 45 N-Bencil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N,N-dimetil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acetato de metilo.  
ácido 2-(2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamido)acético  
2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida
- 50 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
N-metil-3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
6-((5-(3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina clorhidrato de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida
- 55 N-terc-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-alil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
6-((5-(4-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
6-((5-(2-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina
- 60 N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-il)benzamida

- clorhidrato de N-etil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
5 2-fluoro-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
10 1-óxido de 6-((5-(4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
clorhidrato de N-ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-butil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-(furan-2-ilmetil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
15 2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida  
2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-isobutil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-ciclopentil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
20 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2-cloro-N-propil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-metil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-ciclobutil-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
25 2-fluoro-N-propil-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
N-Etil-2-fluoro-4-(3-(2-(quinolin-6-il)propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida:  
2-Cloro-N-metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
30 clorhidrato de 2-Fluoro-N-metoxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida  
N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Cloro-N-ciclopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
35 2-Fluoro-N-hidroxi-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
N-Isopropil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-N-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
40 diclorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-Fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
45 diclorhidrato de N-(3-Aminopropil)-2-fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
diclorhidrato de 2-Cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida  
2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
50 ácido 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2-Cloro-N-etil-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
55 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
2-fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
ácido 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
60 clorhidrato de 2,6-difluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida

- clorhidrato de 2-Cloro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 clorhidrato de 2-Fluoro-4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Metil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoato de metilo  
 5 ácido 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzoico  
 2-Fluoro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-((5,7-difluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(Benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-clorobenzamida  
 2-(2-Fluoro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)propan-2-ol  
 10 2-Cloro-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (-)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 (+)-2-Cloro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)benzamida  
 15 1-óxido de 6-((5-(4-carbamoil-3-clorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina  
 clorhidrato de 2-cloro-N-etil-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)benzamida  
 1-óxido de 6-((5-(3-cloro-4-(etilcarbamoil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina y sales  
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad catalítica de una cinasa c-Met.