

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 152**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2010 E 15170608 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2966075**

54 Título: **Ciertas triazolopiridinas, composiciones de estas y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

31.12.2009 WO PCT/CN2009/076321

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

02.10.2019

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)
720 Cai Lun Road Building 4
Pudong, Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**SU, WEI-GUO;
JIA, HONG y
DAI, GUANGXIU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 726 152 T3

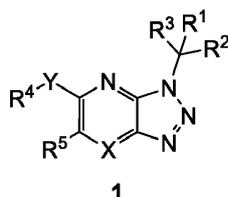
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Ciertas triazolopiridinas, composiciones de estas y su uso en el tratamiento del cáncer

La proteína c-Met, conocida también como el receptor del factor de crecimiento hepatocítico (HGF), es un heterodímero de 190 kDa transmembrana con actividad tirosina-cinasa, codificada por el oncogén c-Met. Se ha demostrado que el sistema de transducción de señales de HGF/c-Met presentan varias respuestas celulares, incluidas actividades mitogénicas, proliferativas, morfogénicas y angiogénicas. La inhibición del sistema de HGF/c-Met tiene un potencial significativo para el tratamiento del cáncer. El documento WO2005/004607 describe arilmetil triazolo e imidazopirazinas como inhibidores de c-Met y el documento WO2007/132308 describe derivados de triazolopirazina para uso como agentes anticancerosos.

Se proporciona al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

X es C(R⁶), Y se selecciona de -O-, -S-, y -N(R⁷)- o Y está ausente, y R¹ es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con -NR¹³R¹⁴, y alquilo inferior sustituido con heterociclo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo, o R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

R⁴ se selecciona de halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto el halo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterocicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halo, OH, NH₂, CF₃, -CF₂H, alquilo, alqueno y alquino;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, -OH, -NH₂, -NHC(O)R¹¹, halo y alquilo;

R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto el hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior, o R¹³ y R¹⁴, con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterociclo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior y además, opcionalmente, incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo heterociclo en el que el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan de -O-, -S-, y -N(R¹⁵)-; y

R¹⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹² y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método para inhibir la actividad de c-Met que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad efectiva de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento.

También se proporciona al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento, para uso en el tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de c-Met, en donde el tratamiento comprende la administración a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento.

Tal como se utilizan en la presente descripción, se pretende que generalmente las siguientes palabras, frases y símbolos tengan los significados que se exponen a continuación, salvo en la medida que el contexto en que se utilicen indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen, en toda la solicitud, los significados que se indican a continuación:

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

El término "alquilo" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. "Alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-4 átomos de carbono.

Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "" Alcoxi inferior "se refiere a un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado C₂₋₁₀, que contiene uno o más dobles enlaces C=C. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo y 2-butenilo.

El término "alquino" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado C₂₋₁₀, que contiene uno o más enlaces triples C≡C. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado y parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 carbonos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturado), pero no completamente conjugado.

"Arilo" abarca:

Anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y

sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo carbocíclico aromático. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-il" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno"

al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define aquí.

5 El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a

Anillos aromáticos de 5 a 8 miembros, monocíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos de anillo restantes siendo carbono;

10 Anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

15 Anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos fusionados en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo de cicloalquilo.

20 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

25 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (según el número de la posición de enlace asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2, 4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, indolinilo, piridizililo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se definió anteriormente.

30 El heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

35 Por "heterociclo" se entiende un único anillo alifático, usualmente con 3 a 7 átomos de anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S fusionados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido por oxo. El punto de la unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico.

40 Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, (numerados de la posición de enlace asignada prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que se asigna prioridad 1 al oxígeno). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con una o más fracciones oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

45 Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente no práctica, sintéticamente no viable y/o inherentemente inestable.

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las

combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como agente que tenga al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a dos hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplaza independientemente con dos selecciones del grupo de sustituyentes indicado. En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a tres hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplaza independientemente con tres selecciones del grupo de sustituyentes indicado. En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a cuatro hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplaza independientemente con cuatro selecciones del grupo de sustituyentes indicado.

Los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de estos. En estas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétricas o por resolución de los racematos o las mezclas de diastereómeros. La resolución de los racematos o mezclas de diastereómeros se puede conseguir, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). Además, estos compuestos incluyen las formas *Z* y *E* (o las formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en la presente existen en varias formas tautoméricas, se pretende que el término "compuesto" incluya todas las formas tautoméricas del compuesto. Tales compuestos también incluyen las formas cristalinas incluidos los polimorfos y clatratos. De forma análoga, se pretende que el término "sal" incluya todos los isómeros, racematos, otras mezclas, las formas *Z* y *E*, formas tautoméricas y formas cristalinas de la sal del compuesto.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como también sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde *n* es 0-4, y sales similares. De forma análoga, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si un compuesto descrito en la presente se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de adición de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán varios métodos sintéticos que se pueden utilizar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables atóxicas.

Un "solvato", tal como un "hidrato", se forma por interacción de un disolvente y un compuesto. Se pretende que el término "compuesto" incluya los solvatos, incluidos los hidratos, de los compuestos. De forma análoga, el término "sales" incluye solvatos, tales como hidratos, de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

Un "quelato" se forma por coordinación de un compuesto con un ión metálico en dos (o más) puntos. Se pretende que el término "compuesto" incluya los quelatos de los compuestos. De forma análoga, el término "sales" incluye los quelatos de las sales.

Un "complejo no covalente" se forma por interacción de un compuesto y otra molécula sin que se forme un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas (denominadas también enlaces iónicos). Estos complejos no covalentes quedan incluidos en el término "compuesto".

La expresión "enlace por puente de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (denominado también aceptor del enlace por puente de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno enlazado a un segundo átomo relativamente electronegativo (denominado también dador del enlace por puente de hidrógeno). En la química médica existe un conocimiento profundo de los dadores y aceptores del enlace por puente de hidrógeno adecuados (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, págs. 320-326 (1984)).

Tal como se utilizan en la presente, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y se pretende que se refieran a grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un enlace u a otros fragmentos de moléculas.

El término "principio activo" se utiliza para hacer referencia a una sustancia química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "principio activo" es una sustancia química con utilidad farmacéutica.

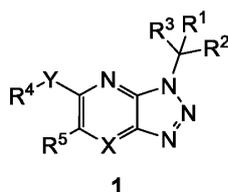
5 Los términos "tratar", "tratamiento" o "alivio" se refieren a la administración de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente a un sujeto que padece cáncer, presenta un síntoma del cáncer o tiene predisposición a padecer cáncer, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, reducir, mejorar o afectar al cáncer, a los síntomas del cáncer, o la predisposición a padecer cáncer.

10 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente que es eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad eficaz puede provocar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto como los descritos en la definición de "tratar", "tratamiento" y "alivio". Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos incluida, por ejemplo, la diseminación del tumor a tejidos blandos y huesos; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de c-Met. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TAE), las tasas de respuesta (TR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Las cantidades eficaces pueden variar, como se darán cuenta los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y el uso junto con otros agentes.

25 El término "inhibición" indica una reducción en la actividad basal de una actividad o un proceso biológico. La expresión "inhibición de la actividad de c-Met" se refiere a una reducción de la actividad de c-Met, como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, relativa a la actividad de c-Met en ausencia de dicho compuesto y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable de este. La reducción de la actividad se puede deber a la interacción directa de dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente con c-Met, o se puede deber a la interacción de dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, con uno o más factores diferentes que a su vez afectan a la actividad de c-Met. Por ejemplo, la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, puede reducir la actividad de c-Met por unión directa a c-Met, al hacer que otro factor (directa o indirectamente) reduzca la actividad de c-Met o por reducción (directa o indirecta) de la cantidad de c-Met presente en la célula u organismo.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen a continuación.

Se proporciona al menos un compuesto de fórmula 1:



35 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde:

40 X es C(R⁶), Y se selecciona de -O-, -S-, y -N(R⁷)- o Y está ausente, y R¹ es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con -NR¹³R¹⁴, y alquilo inferior sustituido con heterociclo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo, o R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

45 R⁴ se selecciona de halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto el halo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterocicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

- 5 heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

- 10 halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alquilo, alqueno y alquino;

R^6 se selecciona de hidrógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{11}$, halo y alquilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior;

- 15 cada n es independientemente 0, 1, o 2;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto el hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior, o R^{13} y R^{14} , con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterociclo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior y además, opcionalmente, incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo heterociclo en el que el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan de $-O-$, $-S-$, y $-N(R^{15})-$; y

- 20

R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$ y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

X es $C(R^6)$. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo inferior. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno.

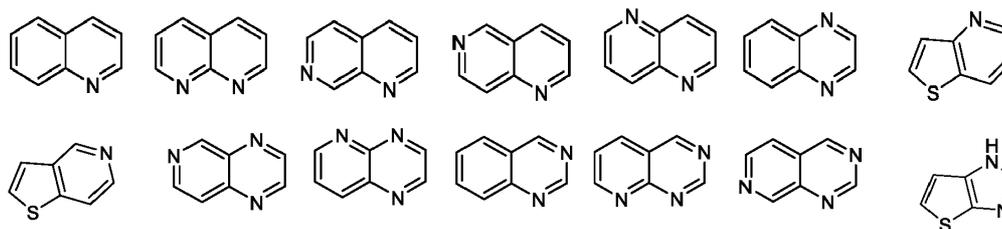
- 25 En algunas realizaciones, Y es $-O-$. En algunas realizaciones, Y es $-S-$. En algunas realizaciones, Y es $-N(R^7)-$. En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, Y está ausente.

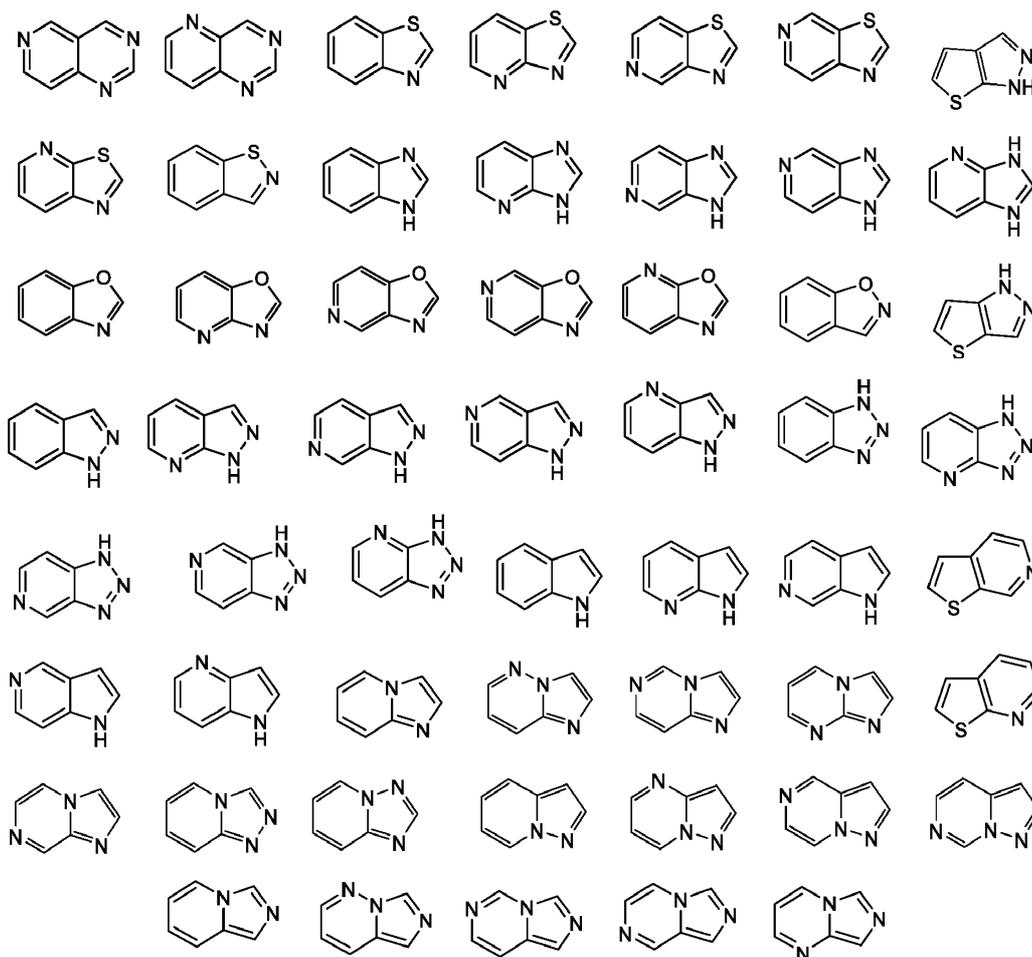
En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, $-CF_3$, $-CF_2H$, cicloalquilo, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-CN$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con $-NR^{13}R^{14}$, y alquilo inferior sustituido con heterociclo. En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 30

- 35 En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de quinolin-6-ilo, tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, benzo [d] tiazol-6-ilo e imidazo [1,2-a] piridin-6-ilo, cada uno de los cuales es opcional sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de quinolin-6-ilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 40 En algunas realizaciones, R^1 es un sistema de anillo seleccionado de





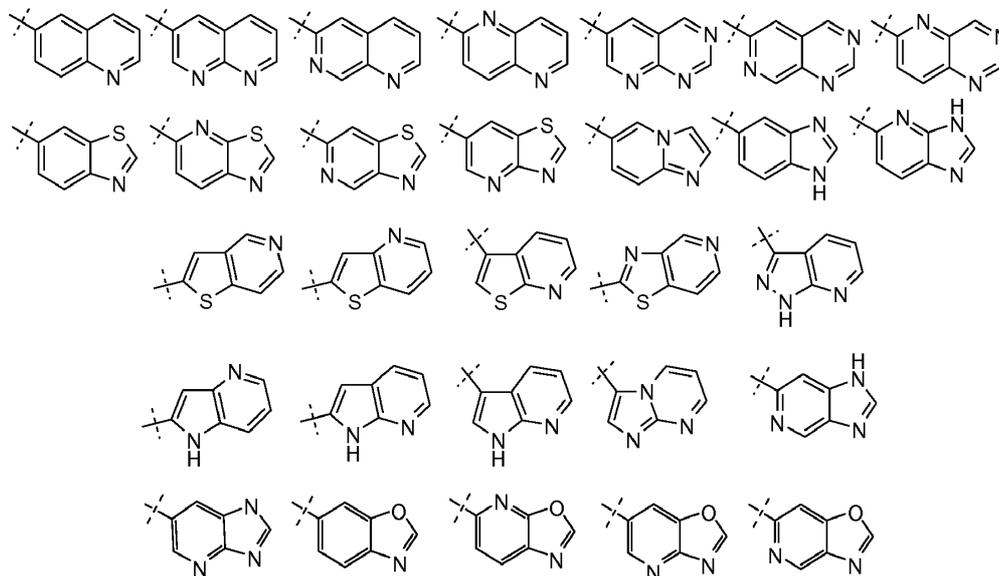
5

10

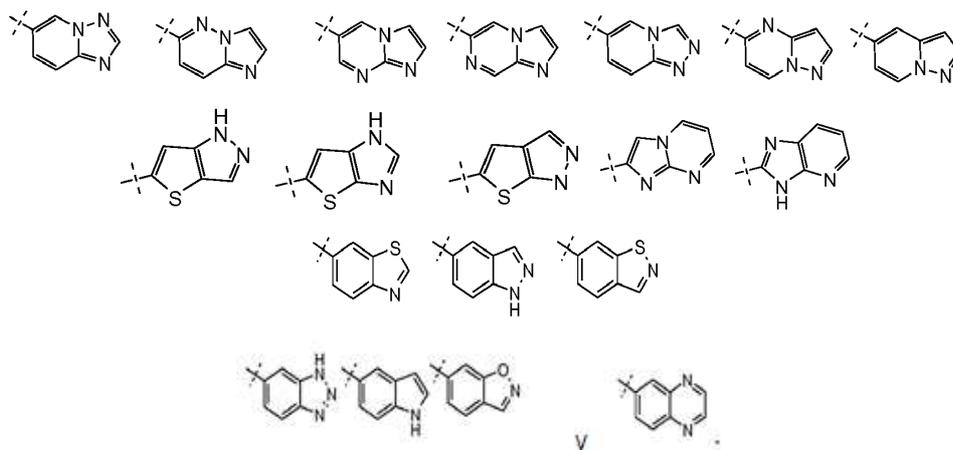
15

en donde cada uno de dichos sistemas de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con -NR¹³R¹⁴, y alquilo inferior sustituido con heterociclo. Para evitar dudas, cada uno de dichos sistemas de anillos se puede añadir al carbono R² y R³ en cualquier valencia abierta en cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos.

En algunas realizaciones, R¹ es un sistema de anillo seleccionado de



20



- 5 en donde cada uno de dichos sistemas de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CF_3 , $-\text{CF}_2\text{H}$, cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, y alquilo inferior sustituido con heterociclo. Para evitar dudas, cada uno de dichos sistemas de anillos descritos anteriormente se adjunta al carbono R^2 y R^3 en la posición indicada.

En algunas realizaciones, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6 o R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-C6. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona de hidrógeno y metil. En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

En algunas realizaciones, R^4 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, y $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

20 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

25 arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

30 En algunas realizaciones, R^4 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, alquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con hidroxilo, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior..

En algunas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior sustituido con hidroxilo, y alcoxi inferior sustituido con alcoxi inferior.

35 En algunas realizaciones, R^4 es heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, y $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

- 5 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo y 6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

10 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, y $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

- 15 halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo y 6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CF_3 , $-CF_2H$, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior.

- 20 En algunas realizaciones, R^4 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, y $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 25 heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

- 30 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

35 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, y $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

- 40 halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

- 45 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, y $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, y

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, y halo.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo inferior.

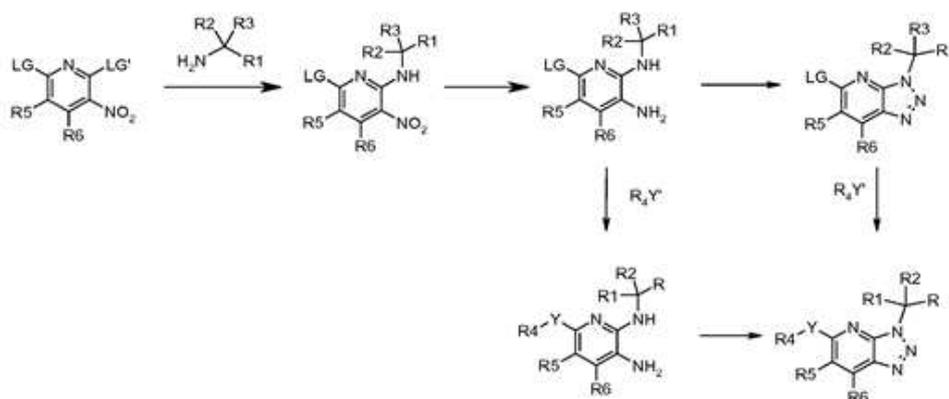
En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

También se proporciona al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 60 a 79, 81 a 151, 154, 171, 178 a 182, 189, 202, 214, 215, 219, 232 a 237, 241 a 247, 249, 253, 261 a 264, 273, 291, 292, 297 o 332, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento.

Los compuestos descritos en la presente y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden sintetizar a partir de materiales de partida que se pueden adquirir de proveedores comerciales mediante métodos muy conocidos en la técnica. El siguiente esquema ilustran los métodos para preparar la mayoría de los compuestos. En el esquema, LG y LG' son grupos salientes que pueden ser idénticos o diferentes. Y' es -NHR⁷, -OH, -SH, -B(OH)₂ o B(OR')₂, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e Y son como se definen en la presente.

Esquema II



Los compuestos obtenidos de esta forma se pueden modificar además en sus posiciones periféricas para obtener los compuestos deseados. Las transformaciones de la química sintética se describen, por ejemplo, en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y sus ediciones posteriores.

Antes de usarlos, dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, se pueden purificar mediante cromatografía en columna, cromatografía de líquidos de alta resolución, cristalización u otros métodos adecuados.

También se proporciona una composición que contiene al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se pueden administrar de diversas formas conocidas, tales como por vía oral, parenteral, con un spray por inhalación o con un implante reservorio. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Una composición oral puede ser cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluidos, pero sin limitarse a, los comprimidos, las cápsulas, las emulsiones y suspensiones acuosas, las dispersiones y soluciones. Los portadores que se suelen utilizar para los comprimidos incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, a los comprimidos. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se

administran por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

5 Una composición inyectable estéril (p. ej., suspensión acuosa u oleaginosa) se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes humectantes o dispersantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear se encuentran el manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean aceites fijos estériles
10 convencionalmente como disolvente o medio de suspensión (p. ej., mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de tipo glicérido, son útiles en la preparación de preparados inyectables, al igual que los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares.

15 Una composición de inhalación se puede preparar de acuerdo con técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para incrementar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes adecuados conocidos en la técnica.

20 La composición tópica se puede formular en forma de aceite, crema, loción, pomada y similares. Los portadores adecuados para la composición incluyen aceites minerales o vegetales, vaselina (parafina blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de alto peso molecular (superior a C12). En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable es aquel en el que el principio activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como también agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Además, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en estas
25 formulaciones tópicas. En las Patentes de EE. UU. 3.989.816 y 4.444.762 se pueden encontrar ejemplos de tales potenciadores.

Las cremas se pueden formular a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja autoemulsionante y agua, estando el principio activo incorporado en dicha mezcla disuelto en una cantidad pequeña de un aceite tal como aceite de almendras. Un ejemplo de este tipo de cremas es aquella que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1
30 parte de aceite de almendras. Las pomadas se pueden formular mezclando una solución del principio activo en un aceite vegetal, tal como el aceite de almendras, con parafina blanda caliente y dejando enfriar la mezcla. Un ejemplo de este tipo de pomadas es aquella que incluye aproximadamente un 30% en peso de almendras y aproximadamente un 70% en peso de parafina blanda blanca.

35 Un portador farmacéuticamente aceptable se refiere a un portador que es compatible con los principios activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaz de estabilizar los principios activos) y no es perjudicial para el sujeto que se ha de tratar. Por ejemplo, se pueden utilizar agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que forman complejos más solubles específicos con dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente), como excipientes farmacéuticos para suministrar los principios activos. Los ejemplos de otros portadores incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato sódico y pigmentos tales como amarillo D&C # 10.
40

Se pueden utilizar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar de forma preliminar la eficacia para inhibir la actividad de c-Met de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente. Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, se pueden examinar además para determinar su eficacia para tratar el cáncer mediante ensayos *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden administrar a un animal (p. ej., un modelo en ratones) que padece cáncer y se pueden evaluar sus efectos terapéuticos. En función de los resultados, también se pueden determinar un pauta posológica y vía de administración adecuadas para los animales, tales como los seres humanos.
45

También se divulga un método para inhibir la actividad de c-Met. El método comprende poner en contacto el receptor con una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente eficaz para inhibir la actividad de c-Met.
50

Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se pueden utilizar para conseguir un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo, en sujetos con cáncer. Tal como se utiliza en la presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por: proliferación celular incontrolada o no regulada, diferenciación celular reducida, capacidad no deseada de invadir el tejido colindante y/o capacidad de establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores de transmisión hematógena. El término "cáncer" engloba enfermedades de la piel, tejidos, órganos, huesos, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" engloba además cánceres primarios y metastásicos.
55

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos incluyen el cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata; cáncer de próstata incluidos el cáncer de próstata independiente de andrógenos y el dependiente de andrógenos; cáncer renal incluido, p. ej., el carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón incluidos, p. ej., el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), carcinoma bronquioloalveolar (CBA) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer ovárico incluidos, p. ej., el cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo; cáncer del cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello incluido, p. ej., el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello; cáncer de piel incluido, p. ej., el melanoma maligno; cáncer neuroendocrino incluidos los tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales incluidos, p. ej., el glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme en adultos y astrocitoma anaplásico en adultos; cáncer óseo; sarcoma de tejido blando; y carcinoma tiroideo.

Los ejemplos no limitantes de neoplasias malignas hematológicas incluyen la leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mielógena crónica (LMC) incluida la LMC acelerada y la LMC en fase blástica (LMC-FB); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); enfermedad de Hodgkin (EH); linfoma no hodgkiniano (LNH), incluidos el linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (SMD), incluidas la anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos anulares (ARSA), (anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y AREB en transformación (AREB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, los ejemplos del cáncer que se ha de tratar incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer óseo y leucemia.

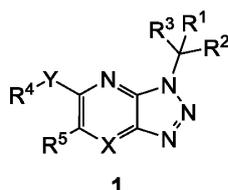
En algunas realizaciones, dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se administran junto con otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es aquel que se administra normalmente a pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando. Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se pueden administrar con otro agente terapéutico en una única forma farmacéutica o como una forma farmacéutica independiente. Cuando se administra como una forma farmacéutica independiente, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, a la vez o después de administrar dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente.

En algunas realizaciones, al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se administran junto con un agente antineoplásico. Tal como se utiliza en la presente, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente que se administra a un sujeto con cáncer con el objetivo de tratar el cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen: radioterapia; inmunoterapia; agentes quimioterápicos que dañan el ADN; y agentes quimioterápicos que interrumpen la replicación celular.

Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos que dañan el ADN incluyen inhibidores de topoisomerasas I (p. ej., irinotecán, topotecán, camptotecina y análogos o metabolitos de estos, y doxorubicina); inhibidores de topoisomerasas II (p. ej., etopósido, tenipósido y daunorrubicina); agentes alquilantes (p. ej., melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C y ciclofosfamida); intercaladores del ADN (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); intercaladores del ADN y generadores de radicales libres tales como la bleomicina; y miméticos de nucleósidos (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentoestatina e hidroxiurea).

Los agentes quimioterápicos que interrumpen la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida y análogos relacionados (p. ej., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteínas tirosina-cinasa (p. ej., mesilato de imatinib y gefitinib); inhibidores de proteasomas (p. ej., bortezomib); inhibidores de NF-kappa B, incluidos los inhibidores de I kappa B cinasa; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cánceres y de esta forma reducen la replicación celular (p. ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas que se sabe que se sobreexpresan, aumentan o activan en cánceres, cuya inhibición reduce la replicación celular.

En la realización A se proporciona al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

X es C(R⁶), Y se selecciona de -O-, -S-, y -N(R⁷)- o Y está ausente, y R¹ es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂,

$-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alqueno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con $-NR^{13}R^{14}$, y alquilo inferior sustituido con heterociclo;

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquilo, o R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

10 R^4 se selecciona de halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto el halo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, y $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterocicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

15 heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

20 halo, ciano, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{11}$, $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$, $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{12}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$, y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, halo, OH, NH_2 , CF_3 , $-CF_2H$, alquilo, alqueno y alqueno;

R^6 se selecciona de hidrógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{11}$, halo y alquilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior;

25 cada n es independientemente 0, 1, o 2;

30 R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto el hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior, o R^{13} y R^{14} , con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterociclo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior y además, opcionalmente, incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo heterociclo en el que el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan de $-O-$, $-S-$, y $-N(R^{15})-$; y

R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_nR^{12}$ y $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$.

En una realización D adicional, se proporciona al menos un compuesto de la realización A, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior.

35 **En una realización E adicional, se proporciona al menos un compuesto de la realización D, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es hidrógeno.**

En una realización F adicional, se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones A, D y E, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es $-O-$.

40 **En una realización G adicional, se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones A, D y E, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es $-S-$.**

En una realización H adicional, se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones A, D y E, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es $-N(R^7)-$.

En una realización I adicional se proporciona al menos un compuesto de la realización H, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

45 **En una realización J adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A, D y E, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y está ausente.**

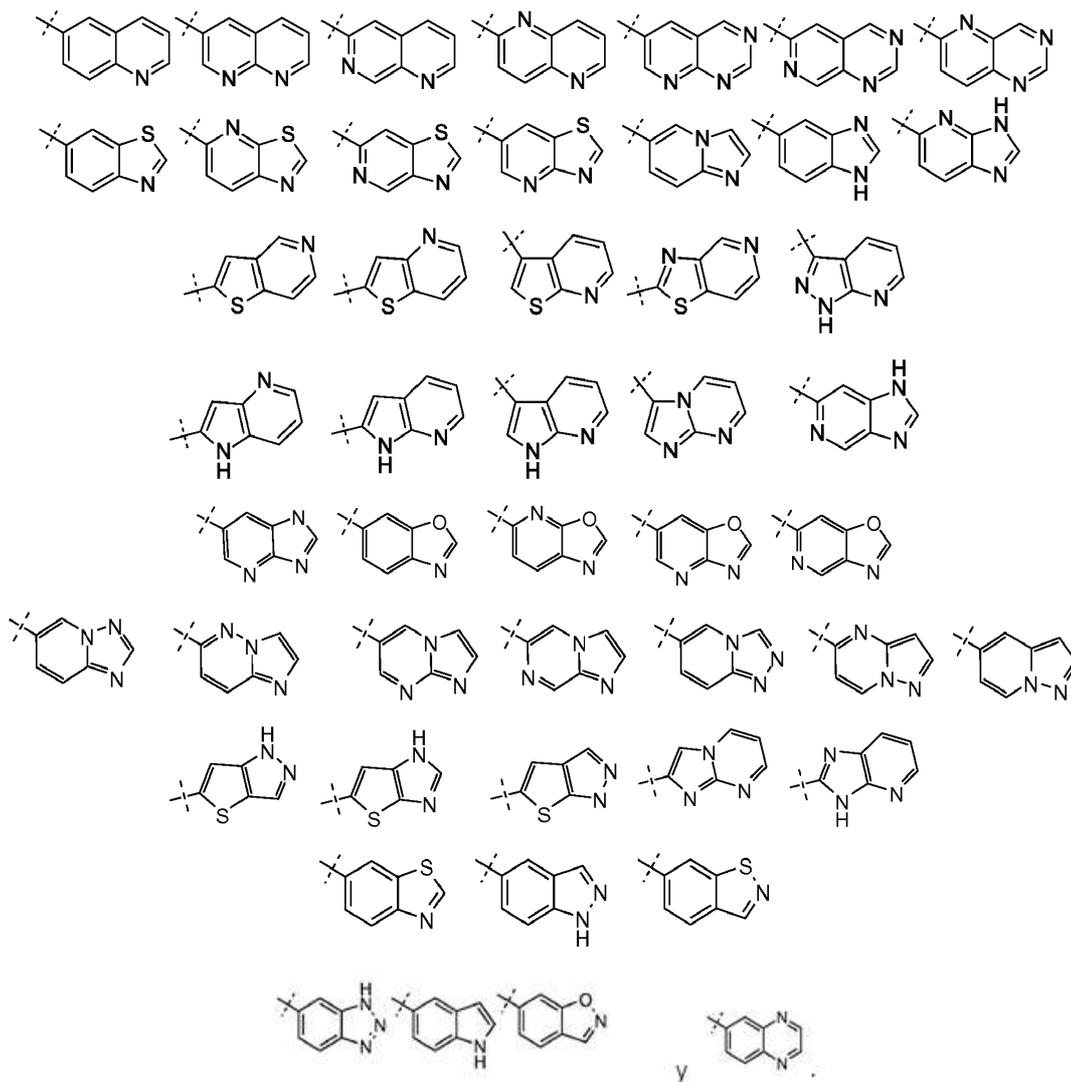
5 En una realización K adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a J, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con -NR¹³R¹⁴, y alquilo inferior sustituido con heterociclo.

10 En una realización L adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a K, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un sistema de anillo seleccionado de



20 en donde cada uno de dichos sistemas de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con -NR¹³R¹⁴, y alquilo inferior sustituido con heterociclo.

25 En una realización M adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a L, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un sistema de anillo seleccionado de



5

10 En una realización N adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a M, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6 o R2 y R3, junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

En una realización O adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a N, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es hidrógeno.

15 En una realización P adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a O, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

20 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior, heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

25 arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴ -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

- 5 En una realización Q adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a O, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 10 heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

- 15 En una realización R adicional se proporciona al menos un compuesto de la realización Q, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo y 6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

- 20 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴ -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

- 25 En una realización S adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a O, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

- 30 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

- 35 En una realización T adicional, se proporciona al menos un compuesto de la realización S, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

- 40 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 45 heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

- 50 **En una realización U adicional, se proporciona al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 60 a 79, 81 a 151, 154, 171, 178 a 182, 189, 202, 214, 215, 219, 232-237, 241 a 247. , 249, 253, 261 a 264, 273, 291, 292, 297 o 332, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.**

En una realización V adicional, se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización W adicional, se describe un método para inhibir la actividad de c-Met que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una realización X adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer sensible a la inhibición de c-Met, en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto con una necesidad reconocida del mismo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización Y adicional, se proporciona al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de c-Met, en donde el tratamiento comprende: administrar a un sujeto en necesidad reconocida del mismo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

administrar al sujeto una cantidad de un agente antineoplásico, en donde dicho agente antineoplásico es diferente de dicho al menos un compuesto de una cualquiera de las realizaciones A y D a U, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 EJEMPLOS

25 Los ejemplos que se presentan a continuación se pretende que sean puramente ilustrativos y no se deben interpretar de ningún modo como limitantes. Aunque se hayan extremado las precauciones para garantizar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), se debe tener en cuenta que puede haber algún error experimental o desviación. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la presión atmosférica o una presión próxima a esta. Todos los datos de MS se comprobaron con agilent 6120 agilent 1100. Todos los reactivos, excepto los intermedios, utilizados en esta invención se adquirieron de proveedores comerciales. Todos los nombres de los compuestos, excepto los reactivos, fueron generados con Chemdraw 8.0.

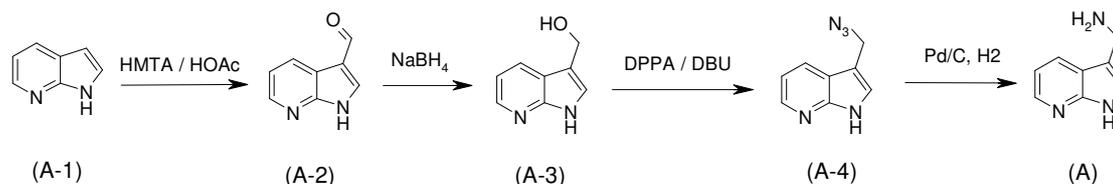
En los siguientes ejemplos, se utilizaron las siguientes abreviaturas:

30	AIBN	a,a'-azo-isobutironitrilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
	i-BuNO ₂	nitrito de isobutilo
35	DCM	diclorometano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DPPA	difenilfosforilazida
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
40	DEA	<i>N, N</i> -dietilamina
	ee	exceso enantiomérico
	Et ₃ N	triethylamina
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
45	HMTA	hexametileno tetramina
	HOAc	ácido acético

	Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano
	mL	mililitro(s)
	min	minuto(s)
	MeOH	metanol
5	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	Pd(dppf)Cl ₂	complejo de diclorometano y 1,1'-dis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II)
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
10	PPh ₃	trifenilfosfina
	THF	tetrahidrofurano
	Ti(<i>i</i> -Opr) ₄	isopropóxido de titanio (IV)
	Xantphos	9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

Síntesis de amina (NH₂CR¹R²R³ en el Esquema II):

15 **Intermedio A:**



1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (A-2)

A una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**A-1**) (7.23 g, 61.2 mmol) en ácido acético (20 mL) y agua (40 mL) se añadió HMTA (9.42 g, 67.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (7.90 g) MS (m/z): 147 (M+1)⁺.

(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metanol (A-3)

A una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (**A-2**) (5.0 g, 34.21 mmol) en EtOH (150 mL) se añadió NaBH₄ (1.30 g, 34.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.0 g). MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

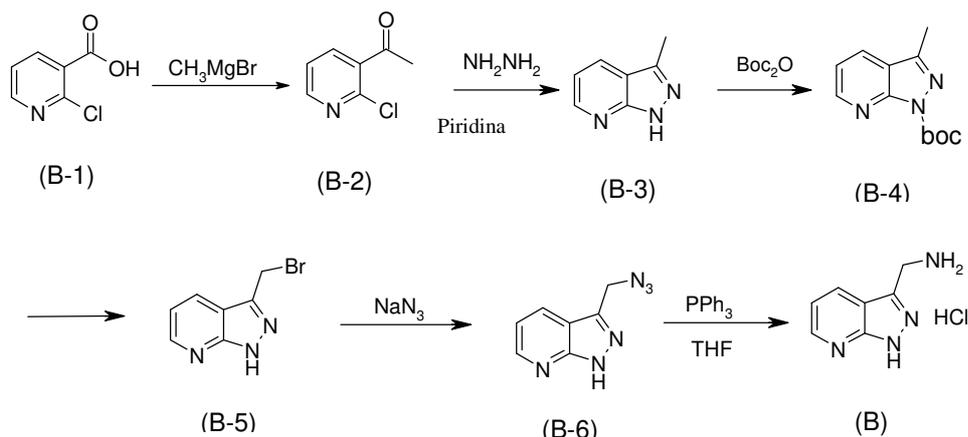
25 **3-(Azidometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (A-4)**

A una mezcla de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metanol (**A-3**) (1.0 g, 6.75 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadieron DPPA (3.71 g, 13.5 mmol) y DBU (0.821 g, 5.4 mmol) respectivamente. Se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 6 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.587 g). MS (m/z): 174 (M+1)⁺.

(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metanamina (A)

A una mezcla de 3-(azidometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**A-4**) (1.50 g, 8.63 mmol) en EtOAc (150 mL) se añadió Pd/C al 10% (1.10 g). La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1.15 g).

35 **Intermedio B:**



1-(2-Cloropiridin-3-il)etanona (B-2)

5 A una solución de ácido 2-cloronicotínico (**B-1**) (7.88 g, 50.0 mmol) en THF (**100 mL**) se añadió bromuro de metilmagnesio (42 mL, solución 3 M de éter etílico) gota a gota a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a hielo/agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (**B-2**). MS (m/z): 156 (M+1)⁺.

10 3-Metil-1H-pirazolopirrol[3,4-b]piridina (B-3)

Una solución de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (**B-2**) (6 g, 38.6 mmol) e 20ormaldeh (85%, 9.1 g, 154.4 mmol) en piridina (80 mL) se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (80 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 134 (M+1)⁺.

15 3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (B-4)

A una solución de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**B-3**) en EtOAc (300 mL) se añadieron (Boc)₂O (16.4 g, 75 mmol), DMAP (610 mg, 5 mmol) y Et₃N (10 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.3 g, 45.5% en dos pasos). MS (m/z): 134.

20 3-(Bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (B-5)

A una solución de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**B-4**) (699 mg, 3 mmol) en CCl₄ (15 mL) se añadieron NBS (641 mg, 3.6 mmol) y AIBN (70 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche y después se filtró. El filtrado se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 212 (M+1)⁺.

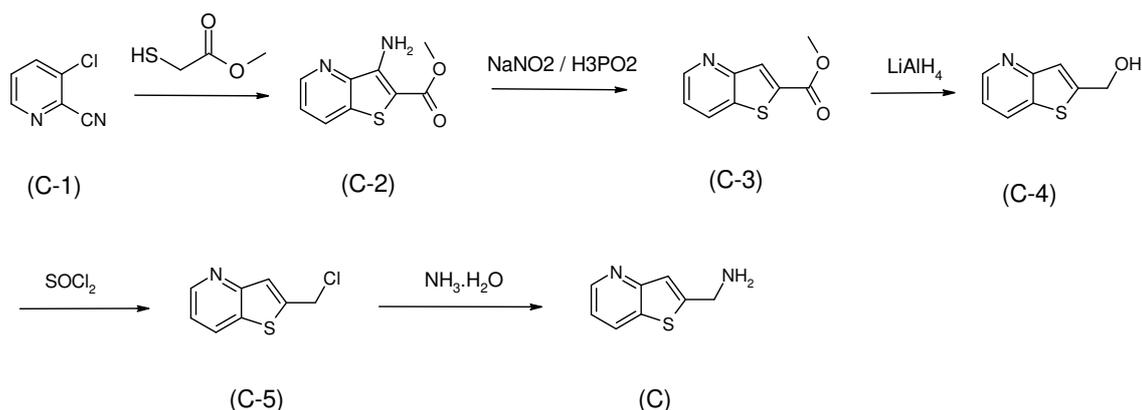
25 3-(Azidometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (B-6)

Una mezcla de 3-(bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**B-5**) y NaN₃ (390 mg, 6 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 80 °C durante 1.5 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (25 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo un sólido (152 mg, 29.1% en dos pasos).

30 Cloruro de (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanamonio (B)

Una mezcla de 3-(azidometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**B-6**) (152 mg, 0.87 mmol), PPh₃ (465 mg, 1.74 mmol) y 1 mL de NH₄OH en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La solución se trató con HCl 2M, lo cual produjo precipitados. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (121 mg). MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

Intermedio C:



3-Aminotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (C-2)

5 A una mezcla de 3-cloropiridin-2-carbonitrilo (**C-1**) (1.01 g, 7.29 mmol) y K_2CO_3 (1.10 g, 7.96 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL) se añadió tioglicolato de metilo (0.709 mL, 7.93 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se desactivó con agua fría (70 mL) y se colocó sobre hielo para provocar la precipitación. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 209 (M+1)⁺.

Tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (C-3)

10 A una solución de 3-aminotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**C-2**) (930 mg, 4.47 mmol) en ácido hipofosforoso (35 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió nitrito de sodio (620 mg, 8.98 mmol) en una cantidad mínima de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3h en un baño de hielo y después el pH se ajustó a aproximadamente 7.0 con solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 194 (M+1)⁺.

Tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilmetano (C-4)

15 A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**C-3**) (600 mg, 3.1 mmol) en 30 mL de THF anhidro a 0 °C se añadió $LiAlH_4$ (472 mg, 12.4 mmol) en THF anhidro (25 mL) gota a gota en 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeOH y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

2-(Clorometil)tieno[3,2-*b*]piridina (C-5)

20 A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilmetano (**C-4**) (17 mg, 0.1 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se añadió $SOCl_2$ (120 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 184 (M+1)⁺.

Tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilmetanamina (C)

Se disolvió 2-(clorometil)tieno[3,2-*b*]piridina (**C-5**) (183 mg, 1 mmol) en NH_3 /metanol (7 N, 10 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

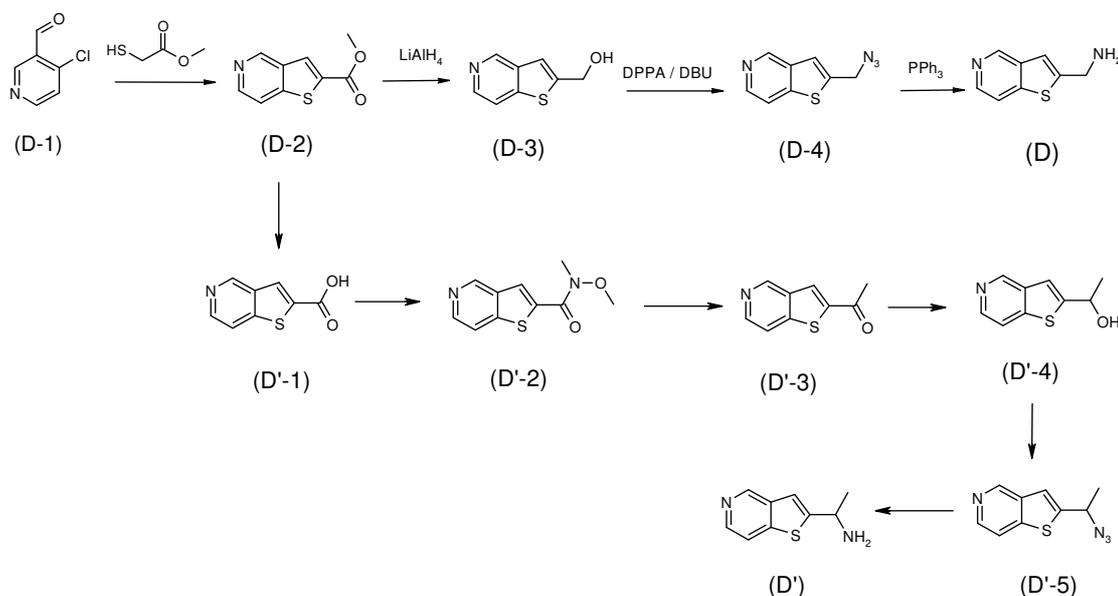
25 Intermedios D y D':

Tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxilato de metilo (D-2)

30 A una solución de 4-cloropiridin-3-carboxaldehído (**D-1**) (1.4 g, 10 mmol) disuelto en DMF (10 mL) y agua (1 mL) se añadieron K_2CO_3 (1.66 g, 12 mmol) y tioglicolato de metilo (1.07 mL, 12 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante toda la noche y después se neutralizó con agua fría. El matraz se colocó sobre hielo para provocar la precipitación. El precipitado se recogió por filtración y se dejó secar al aire para obtener el compuesto del título (1.23 g). MS (m/z): 194 (M+1)⁺.

Tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilmetano (D-3)

35 A una solución de tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxilato de metilo (**D-2**) (15 g, 77.6 mmol) en THF anhidro (250 mL) se añadió $LiAlH_4$ (4.42 g, 116.4 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se desactivó añadiendo NH_4Cl saturado acuoso y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (10.3 g).



2-(Azidometil)tieno[3,2-c]piridina (D-4)

5 A un matraz de fondo redondo secado al fuego que contenía tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetanol (**D-3**) (3.2 g, 19.4 mmol) se añadió DPPA (8 g, 6.26 mL, 29.1 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se enfrió hasta 0 °C, y a continuación se añadió DBU (4.43 g, 4 mL, 29.1 mmol) con una jeringa. La mezcla se dejó agitar a reflujo durante la noche. Después la reacción se repartió entre agua y éter etílico. La capa acuosa se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía para obtener el producto (3.27 g). MS (m/z): 191 (M+1)⁺.

Clorhidrato de tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetanamina (D)

10 A una solución de 2-(azidometil)tieno[3,2-c]piridina (**D-4**) (3 g, 15.8 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió Ph₃P (8.27 g, 31.5 mmol), seguido de NH₄OH (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título (2.5 g).

Ácido tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (D'-1)

15 A una solución de tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (**D-2**) (12 g, 62.1 mmol) en MeOH (150 mL) y H₂O (15 mL) se añadió LiOH·H₂O (5.2 g, 124.2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se acidificó con HCl acuoso 1 N. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se dejó secar al aire para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 179 (M)⁺.

N-Metoxi-N-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (D'-2)

20 A una solución de ácido tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (**D'-1**) (11.5 g, 64.2 mmol) en DCM (200 mL) y DMF (50 mL) se añadió Et₃N (19.5 g, 26.6 mL, 192.6 mmol) seguido de HATU (36.6 g, 96.3 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se trató con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6.9 g, 70.6 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 223 (M+1)⁺.

1-(Tieno[3,2-c]piridin-2-il)etanona (D'-3)

30 A una solución de N-metoxi-N-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (**D'-2**) (11.1 g, 50 mmol) en THF anhidro (150 mL) se añadió MeMgBr (3 M en éter etílico, 25 mL, 75 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 178 (M+1)⁺.

1-(Tieno[3,2-c]piridin-2-il)etanol (D'-4)

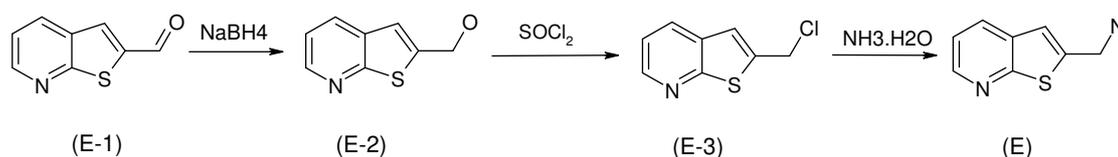
A una solución 1-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)etanona (**D'-3**) (3.5 g, 1 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió LiAlH₄ (1.13 g, 1.5 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se

desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se concentró y después se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

1-(Tieno[3,2-c]piridin-2-il)etamina (D')

5 El **intermedio D'** se preparó a partir de 1-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)etanol (**D'-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A** a partir de **A-3**, tal como se describió anteriormente.

Intermedio E:



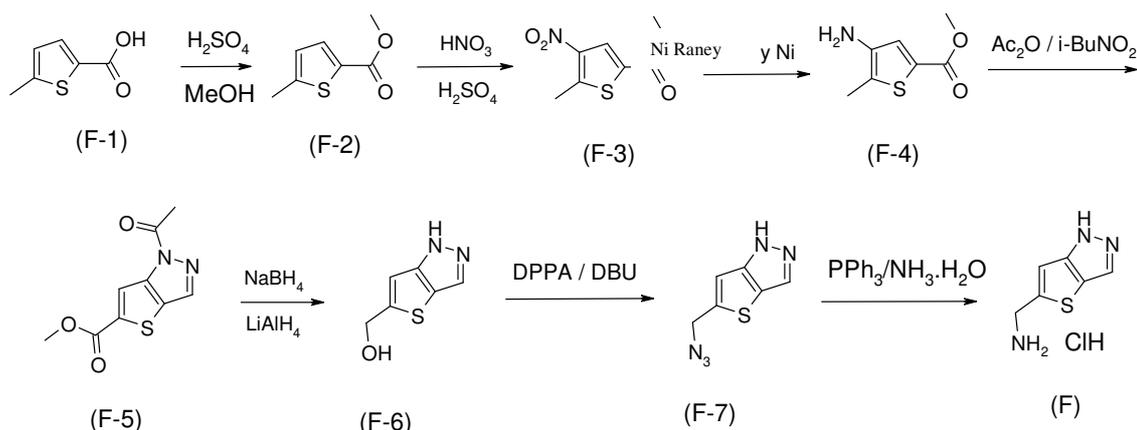
Tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetanol (E-2)

10 **E-2** se preparó a partir de tieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (**E-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A-3** a partir de **A-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

Tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetanamina ®

El **intermedio E** se preparó a partir de tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetanol (**E-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio C** a partir de **C-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

Intermedio F:



15

5-Metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (F-2)

20 A una solución de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (**F-1**) (14.0 g, 0.1 mol) en MeOH (250 mL) se añadió H_2SO_4 concentrado (2.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió acetato de etilo para diluir la mezcla de reacción. A continuación la solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se secó con Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (13.4 g).

5-Metil-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de metilo (F-3)

25 Una solución de HNO_3 concentrado (7.2 mL, 111.5 mmol) en H_2SO_4 concentrado (20 mL) se añadió gota a gota a la solución de 5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-2**) (13.4 g, 86.0 mmol) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se vertió sobre hielo-agua. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo un sólido como producto (14.8 g).

4-Amino-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (F-4)

30 A una solución de 5-metil-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-3**) (14.8 g, 73.6 mmol) en MeOH/THF (1:1, 300 mL) se añadió Ni Raney. La mezcla de reacción se desgasificó y se introdujo hidrógeno 3 veces, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 36 h bajo 1 atmósfera de hidrógeno. Se filtró el Ni Raney y el filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl acuoso (1 N, 150 mL) y se filtró. El filtrado se trató con NaOH acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta aproximadamente 8-9. A continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (8.1 g).

1-Acetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (F-5)

A una solución de 4-amino-5-metil-tiofen-2-carboxilato de metilo (**F-4**) (5.1 g, 30 mmol) en tolueno (120 mL) se añadieron anhídrido acético (16.0 g, 0.12 mol) y acetato de potasio (1.5 g, 15.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se trató con nitrato de isobutilo (10.5 g, 90.0 mmol) y a continuación se agitó a 100 °C durante toda la noche. Se añadió agua y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con Pet/EtOAc=10/1 para obtener el compuesto del título (5.3 g) como producto.

(1H-Tieno[3,2-c]pirazol-5-il)metanol (F-6)

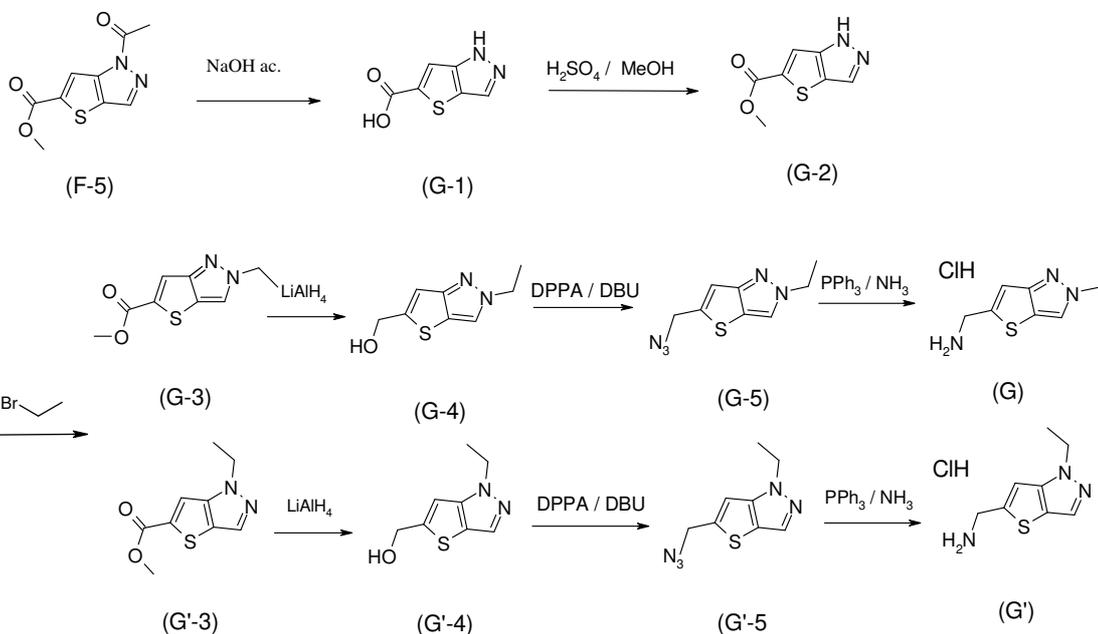
A una solución de 1-acetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.5 g, 20.0 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió lentamente NaBH₄ (836 mg, 22.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en THF anhidro (80 mL) y a continuación se añadió lentamente LiAlH₄ (1.5 g, 40.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de NH₄Cl gota a gota para detener la reacción. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2.9 g).

Cloruro de (1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)metanaminio (F)

El **intermedio F** se preparó a partir de (1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)metanol (**F-6**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**, tal como se describió anteriormente.

20 Intermedio G y G':**Ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (G-1)**

A una solución de 1-acetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.9 g, 21.8 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió una solución acuosa de KOH (6 N, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, posteriormente, se concentró al vacío. Se añadió HCl acuoso (6 N) para ajustar el pH hasta 5-6. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (3.0 g).

**1H-Tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (G-2)**

A una solución de ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (**G-1**) (3.0 g, 17.9 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió H₂SO₄ concentrado (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió acetato de etilo para diluir la mezcla. La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2.4 g).

2-Etil-2H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (G-3) y 1-etil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (G'-3)

A una solución de 1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G-2**) (760 mg, 4.2 mmol) en DMF (4 mL) se añadieron bromoetano (915 mg, 8.3 mmol) y K₂CO₃ (1.7 g, 12.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h en un tubo sellado. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener dos productos:

5 2-Etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (351 mg) (**G-3**). MS (m/z): 211 (M+1)⁺.

1-Etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (272 mg) (**G'-3**). MS (m/z): 211 (M+1)⁺.

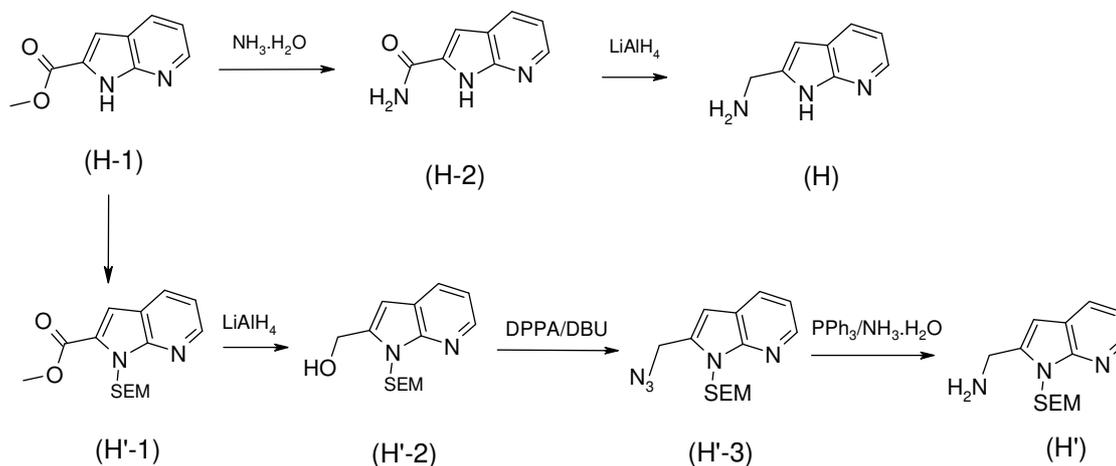
Cloruro de (2-etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanaminio (**G**)

10 El **intermedio G** se preparó a partir de 2-etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 182 (M+1)⁺.

Cloruro de (1-etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanamina (**G'**)

El **intermedio G'** se preparó a partir de 1-etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G'-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 182 (M+1)⁺.

15 Intermedio **H** y **H'**:



1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (**H-2**)

20 A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**H-1**) (880 mg, 5.0 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió NH₃.H₂O (6 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (805 mg) como un sólido amarillo, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 162 (M+1)⁺.

(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metanamina (**H**)

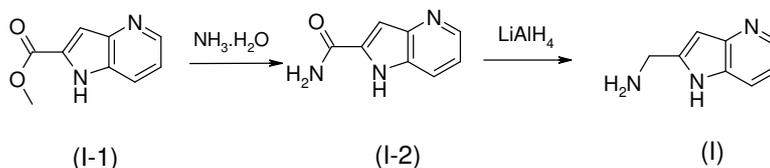
25 A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (**H-2**) (805 mg, 5.0 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C bajo 1 atm de N₂ se añadió lentamente LiAlH₄ (570 mg, 15 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. A continuación la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se concentró y después se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (720 mg). MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**H'-1**)

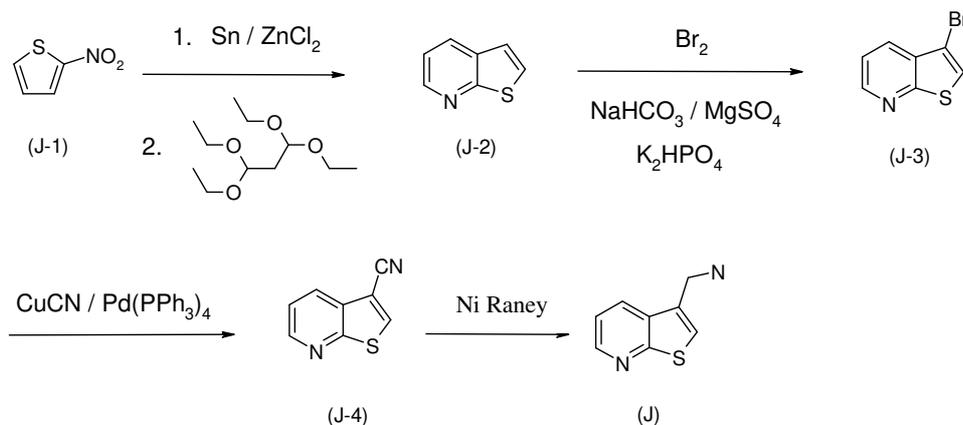
30 A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**H-1**) (528 mg, 3 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C se añadió NaH (240 mg, 6 mmol). La reacción se agitó durante 0.5 h con atmósfera de N₂ y a continuación se añadió gota a gota SEMCl (526 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió H₂O para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (750 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación. MS (m/z): 307 (M+1)⁺.

(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metanamina (**H'**)

35 El **intermedio H'** se preparó a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (**H'-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 278 (M+1)⁺.

Intermedio I:**(1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanamina (I)**

5 El **intermedio I** se preparó a partir de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**I-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio H**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

Intermedio J:**Tieno[2,3-b]piridina (J-2)**

10 A una solución vigorosamente agitada de 2-nitrotiofeno (**J-1**) (13 g, 0.1 mol) y ácido clorhídrico concentrado (195 mL) se añadió estaño (25 g) a 0 °C. Después de que se disolviera la mayor parte del estaño, se añadieron EtOH (70 mL) y ZnCl₂ anhidro (6 g). La mezcla se calentó hasta 85 °C y a continuación se trató con bis(acetal dietílico) de malonaldehído (17.2 g, 0.078 mol) en EtOH (30 mL). La reacción resultante se mantuvo a 85 °C durante 1 h, a continuación se vertió sobre hielo (100 g), se basificó con NH₃·H₂O y se extrajo con DCM (75 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 135 (M)⁺.

15

3-Bromotieno[2,3-b]piridina (J-3)

20 Se añadió bromo (2.08 g, 13 mmol) gota a gota a una mezcla de tieno[2,3-b]piridina (**J-2**) (1.35 g, 10 mmol), monohidrogenoortofosfato de dipotasio (940 mg, 5.4 mmol), bicarbonato de sodio (840 mg, 10 mmol) y sulfato de magnesio (2.0 g, 16.7 mmol) en cloroformo (40 mL) que se había agitado a reflujo durante 16 h; la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 h, a continuación se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía. MS (m/z): 214 (M+1)⁺.

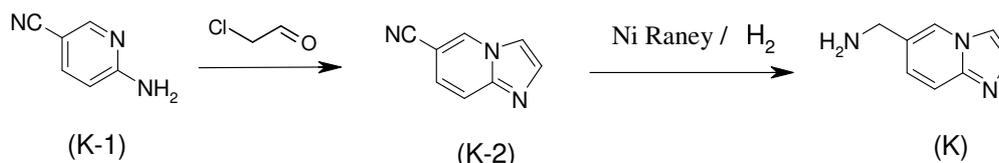
Tieno[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (J-4)

25 A una solución agitada de 3-bromotieno[2,3-b]piridina (**J-3**) (107 mg, 0.5 mmol) y CuCN (60 mg, 0.67 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.05 mmol). La reacción se desgaseó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla enfriada se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 161 (M+1)⁺.

Tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetanamina (J)

30 A una solución de tieno[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (**J-4**) (320 mg, 2 mmol) en NH₃·EtOH (25 mL) se añadió Ni/Raney (aproximadamente 300 mg). La reacción se desgaseó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

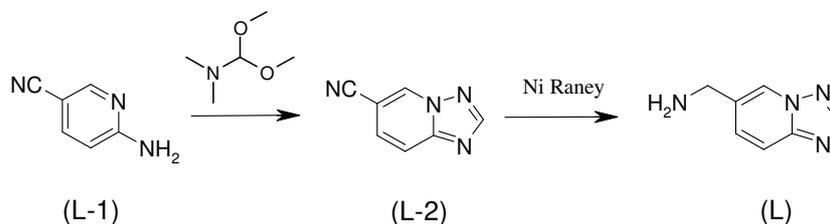
Intermedio K:

**H-Imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (K-2)**

5 A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (**K-1**) (4.0 g, 33.6 mmol) en EtOH anhidro (160 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (al 40% en H₂O, 27.5 mL, 168 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua y se ajustó hasta un pH > 7 con una solución saturada de NaHCO₃. El precipitado se separó y se secó para obtener el compuesto del título (4.80 g).

(H-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanamina (K)

El **intermedio K** se preparó a partir de H-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**K-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente.

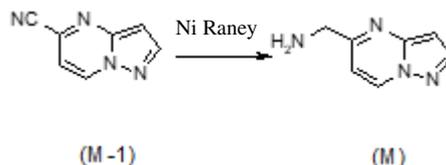
Intermedio L:**[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo (L-2)**

15 A una solución agitada de 6-aminonicotinonitrilo (**L-1**) (8.7 g, 73 mmol) en DMF (35 mL) se añadió el acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida (35 mL, 294 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para obtener el intermedio deseado N-(5-cianopiridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina.

20 A una solución agitada y enfriada con hielo del producto anterior en metanol (200 mL) y piridina (11.5 mL, 143 mmol) se añadió el ácido hidroxilamin-O-sulfónico (11.3 g, 100 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. A continuación, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.5 g). MS (m/z): 145 (M+1)⁺.

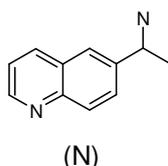
[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetanamina (L)

25 El **intermedio L** se preparó a partir de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo (**L-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente.

Intermedio M:**Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilmetanamina (M)**

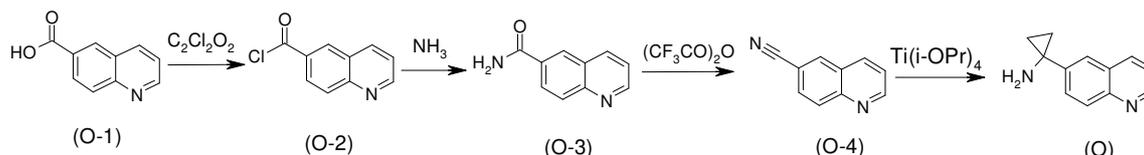
30 El **intermedio M** se preparó a partir de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonitrilo (**M-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

Intermedio N:



El **intermedio N** se preparó a partir del ácido quinolin-6-carboxílico según se describe en *US2007/ 0265272*.

Intermedio O:



5 Cloruro de quinolin-6-carbonilo (O-2)

A una mezcla del ácido quinolin-6-carboxílico (**O-1**) (2.0 g, 11.5 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se añadieron 3 gotas de DMF a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (7.3 g, 57.5 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró para obtener el compuesto del título (2.2 g).

10 Quinolin-6-carboxamida (O-3)

A una solución de cloruro de quinolin-6-carbonilo (**O-2**) (2.2 g, 10.5 mmol) en THF (100 mL) se añadió amoníaco (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró y se lavó con agua (15 mL) para obtener el compuesto del título (1.5 g). MS (m/z): 173 (M+1)⁺.

Quinolin-6-carbonitrilo (O-4)

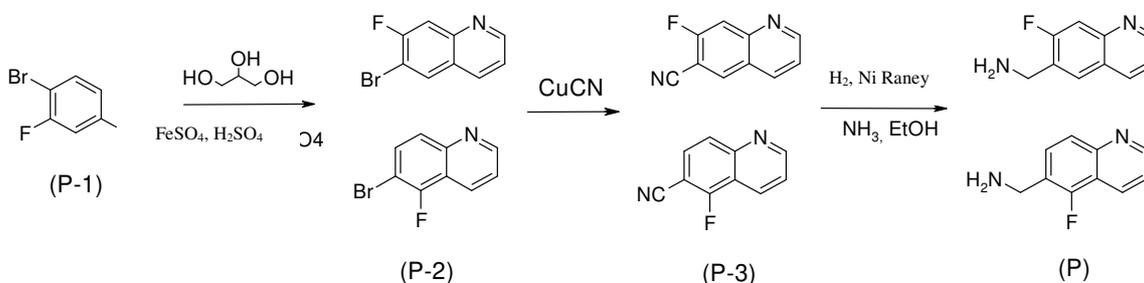
15 A una mezcla de quinolin-6-carboxamida (**O-3**) (1.2 g, 7.2 mmol) y trietilamina (2.2 g, 21.8 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (1.9 g, 8.9 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título deseado (1.0 g). MS (m/z): 154 (M)⁺.

1-(Quinolin-6-il)ciclopropanamina (O)

20 Se añadió bromuro de etilmagnesio (7.7 mmol, 3 M en éter etílico) a una solución de quinolin-6-carbonitrilo (**O-4**) (540 mg, 3.5 mmol) y $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (3.9 mmol, 1.16 mL) en Et_2O (15 mL) a -70 °C. La solución amarilla resultante se agitó durante 10 min, se calentó hasta temperatura ambiente en 1.5 h y a continuación se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (7 mmol, 0.88 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación, se añadieron HCl acuoso 1 N (11 mL) y éter etílico (40 mL) y después se añadió NaOH (ac. al 10%, 30 mL). La mezcla se extrajo con éter etílico. Las capas combinadas de 28orm etílico se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 185 (M+1)⁺.

25

Intermedio P:



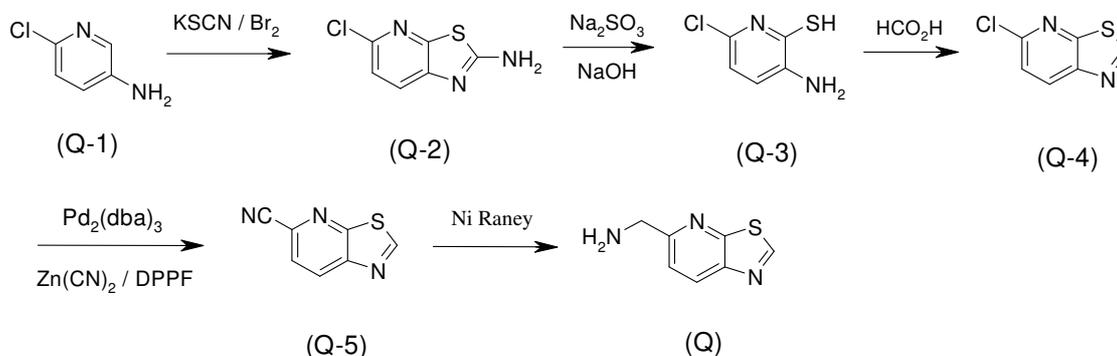
6-Bromo-7-fluoroquinolina y 6-bromo-5-fluoroquinolina (P-2)

30 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoroanilina (**P-1**) (5.7 g, 30 mmol), propano-1,2,3-triol (11.04 g, 120 mmol), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.92 g, 6.9 mmol) y nitrobenzono (2.22 g, 18 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación se añadió H_2SO_4 concentrado (9.7 g, 9.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 7 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua, se basificó con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hasta un pH de aproximadamente 8 y se extrajo con DCM. La capa orgánica concentrada se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con $\text{Pet}/\text{EtOAc}=15/1$) para obtener la mezcla del compuesto del título. 6.78 g. MS (m/z): 226 (M+1)⁺.

35

(7-Fluoroquinolin-6-il)metanamina y (5-fluoroquinolin-6-il)metanamina (P)

Estos compuestos se prepararon a partir de 6-bromo-7-fluoroquinolina y 6-bromo-5-fluoroquinolina (**P-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-3**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 177 (M+1)⁺.

5 **Intermedio Q:****5-Clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-amina (Q-2)**

A ácido acético glacial (125 mL) enfriado previamente hasta 5 °C, se añadieron tiocianato de potasio (93 g, 961 mmol) y 6-cloropiridin-3-amina (**Q-1**) (15 g, 117 mmol). La mezcla se colocó en una mezcla congelada de hielo y sal y se agitó, a la vez que se añadían 10 mL de bromo en ácido acético glacial (30 mL) con un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura nunca subiera por encima de 0 °C. Después de añadir todo el bromo, la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (60 mL) rápidamente y la suspensión mantenida a 90 °C se filtró en caliente. La masa naranja retenida en el filtro se colocó en el recipiente de reacción. Se añadió ácido acético glacial (60 mL) al recipiente. La mezcla del recipiente se mantuvo a 85 °C y se volvió a filtrar en caliente. Los filtrados combinados se enfriaron y se neutralizaron con una solución concentrada de amoníaco hasta obtener un pH de 6. Se separó un precipitado como el compuesto del título (19 g). MS (m/z): 186 (M+1)⁺.

3-Amino-6-cloropiridin-2-tiol (Q-3)

Se calentó a reflujo 5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-amina (**Q-2**) (19 g, 103 mmol) que contenía sulfito de sodio (2 g) en una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (150 mL) durante toda la noche. Los sólidos se disolvieron completamente después de 1 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se neutralizó con ácido fórmico. Se separó un precipitado por filtración como el compuesto del título (16.4 g).

5-Clorotiazolo[5,4-*b*]piridina (Q-4)

Se calentó a reflujo 3-amino-6-cloropiridin-2-tiol (**Q-3**) (16.4 g, 103 mmol) en ácido fórmico (80 mL) a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con amoníaco concentrado hasta obtener un pH de 7. Se separó un precipitado por filtración como el compuesto del título (14.5 g). MS (m/z): 171 (M+1)⁺.

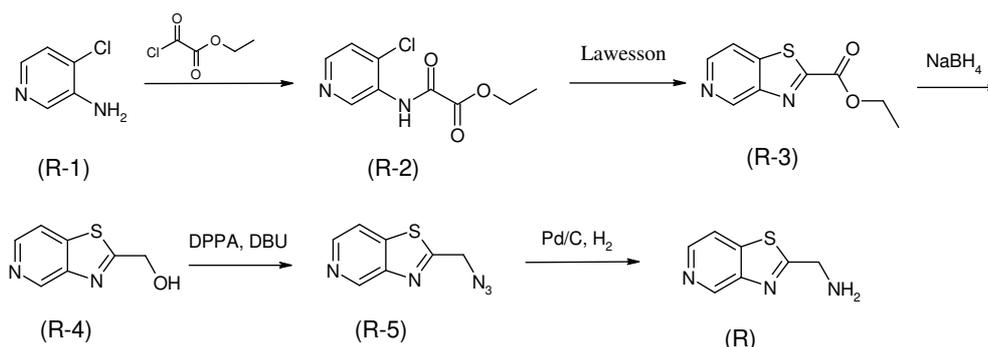
Tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo (Q-5)

A un vial de 8 mL con tapón de rosca equipado con una barra agitadora magnética, se añadieron 5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridina (**Q-4**) (460 mg, 2.7 mmol), Zn(CN)₂ (316 mg, 2.7 mmol), Pd₂(dba)₃ (123 mg, 0.13 mmol), DPPF (150 mg, 0.27 mmol) y DMF (5 mL, húmeda, que contenía un 1% de H₂O). Se hizo pasar una corriente de nitrógeno por el vial y a continuación este se selló con el tapón de rosca. La mezcla se agitó a 120 °C durante toda la noche y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (151 mg).

Tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-ilmetanamina (Q)

El **intermedio Q** se preparó a partir de tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**Q-5**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

Intermedio R:



2-(4-Cloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo (R-2)

5 A una solución de 4-cloropiridin-3-amina (**R-1**) (5 g, 38.9 mmol) en THF (100 mL) se añadió Et₃N (4.72 g, 6.5 mL, 46.7 mmol) y a continuación 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (5.84 g, 4.78 mL, 42.8 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 229 (M+1)⁺.

Tiazolo[4,5-c]piridin-2-carboxilato de etilo (R-3)

10 Una solución de 2-(4-cloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo (**R-2**) (8 g, 35 mmol) y reactivo de Lawesson (8.5 g, 21 mmol) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 209 (M+1)⁺.

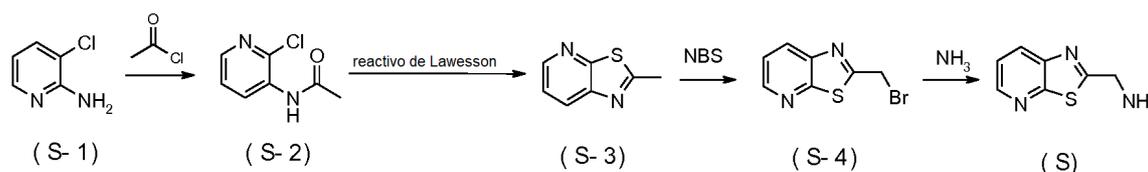
Tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanol (R-4)

15 A una solución de tiazolo[4,5-c]piridin-2-carboxilato de etilo (**R-3**) (5 g, 24 mmol) en etanol (100 mL) se añadió NaBH₄ (0.9 g, 24 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 167 (M+1)⁺.

Tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanamina ®

20 El **intermedio R** se preparó a partir de tiazolo[4,5-c]piridin-5-ilmetanol (**R-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A** a partir de **A-3**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M)⁺.

Intermedio S:



N-(2-Cloropiridin-3-il)acetamida (S-2)

25 A una mezcla de 3-cloropiridin-2-amina (**S-1**) (12.8 g, 100 mmol) y Et₃N (3 mL) en DCM anhidro (50 mL) se añadió cloruro de acetilo (8 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se ajustó el pH hasta aproximadamente 7 con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (17.1 g). MS (m/z): 171,6 (M+1)⁺.

2-Metiltiazolo[5,4-b]piridina (S-3)

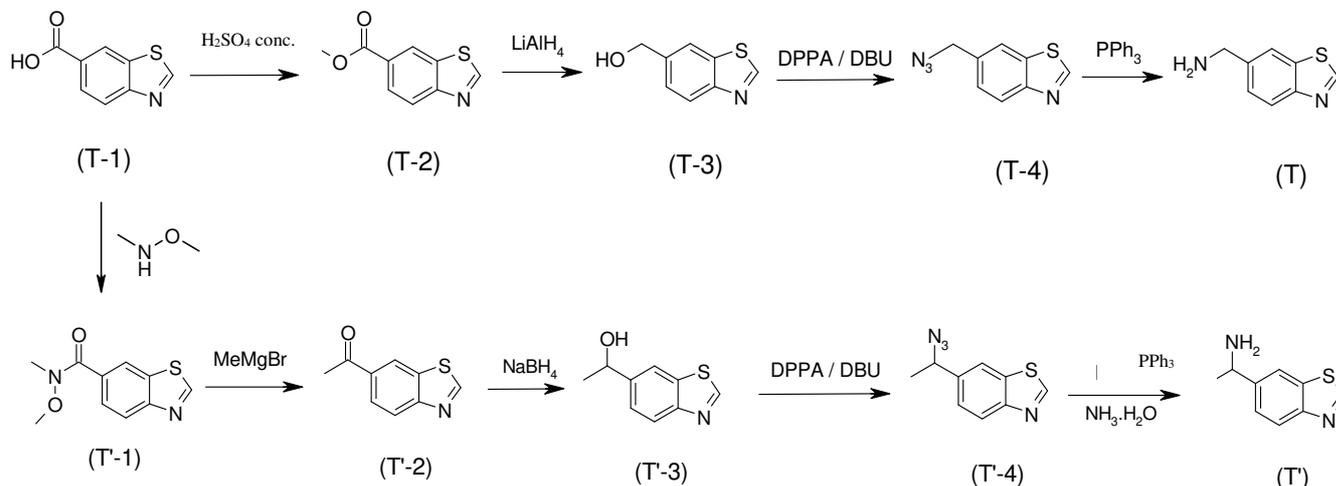
30 El **intermedio S-3** se preparó a partir de N-(2-cloropiridin-3-il)acetamida (**S-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio R-3** a partir de **R-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 151,6 (M+1)⁺.

2-(Bromometil)tiazolo[5,4-b]piridina (S-4)

35 El **intermedio S-4** se preparó a partir de 2-metiltiazolo[5,4-b]piridina (**S-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio B-5** a partir de **B-4**, tal como se describió anteriormente.

Tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilmetanamina (S)

El **intermedio S** se preparó a partir de 2-(bromometil)tiazolo[5,4-*b*]piridina (**S-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio C** a partir de **C-5**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)⁺.

Intermedio T y T':

5

Benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo (T-2)

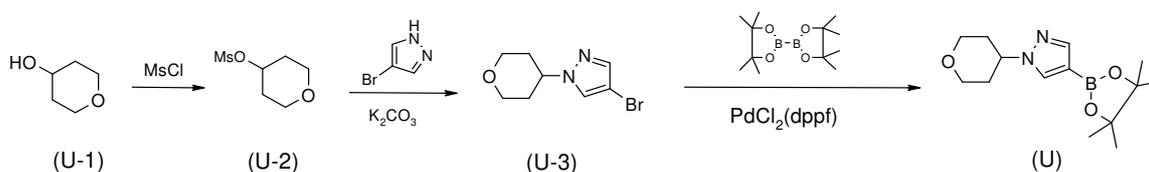
El **intermedio T2** se preparó a partir del ácido 31orma[*d*]tiazol-6-carboxílico (**T-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio F-2** a partir de **F-1**, tal como se describió anteriormente.

Benzo[*d*]tiazol-6-ilmetanamina (T)

10 El **intermedio T** se preparó a partir de 31orma[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo (**T-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M+1)⁺.

1-(Benzo[*d*]tiazol-6-il)etanamina (T')

15 El **intermedio T'** se preparó a partir del ácido 31orma[*d*]tiazol-6-carboxílico (**T-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D'-5** a partir de **D'-1**, tal como se describió anteriormente, y del **intermedio D** a partir de **D-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 179 (M+1)⁺.

Síntesis de intermedios de tipo éster o ácido borónico:**Intermedio U****Metanosulfonato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo (U-2)**

20 A una mezcla de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (**U-1**) (1.02 g, 10 mmol) y Et₃N (1 mL) en DCM anhidro (20 mL) se añadió MsCl (2 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (1.8 g).

4-Bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol (U-3)

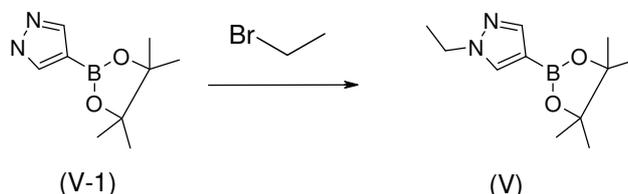
25 La mezcla de metanosulfonato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo (**U-2**) (1.8 g, 10 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazol (1.46 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol) en DMF (10 mmol) se agitó a 80 °C durante toda la noche y a continuación se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (861 mg). MS (m/z): 231 (M+1)⁺.

1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (U)

A una mezcla de 4-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol (**U-3**) (1.13 g, 4.48 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (861 mg, 3.73 mmol) y KOAc (12.43 g, 12.68 mmol) en

DMSO (5 mL) se añadió Pd (dppf)Cl₂ (172 mg, 0.21 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en atmósfera de N₂. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (170 mg). MS (m/z): 279 (M+1)⁺.

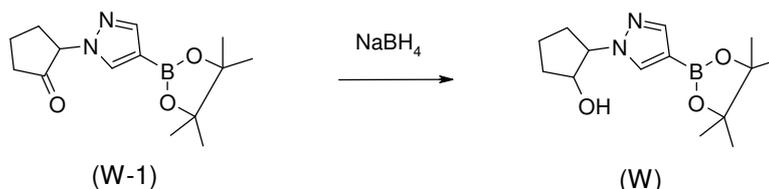
5 Intermedio V



1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (V)

10 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**V-1**) (3 g, 15 mmol) en DMF (6 mL) se añadieron bromoetano (3.24 g, 30 mmol) y K₂CO₃ (4.26 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se separó, a continuación se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (3.40 g). MS (m/z): 223 (M+1)⁺.

Intermedio W



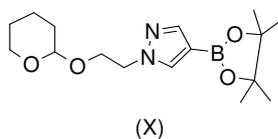
15 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (W-1)

El **intermedio W-1** se preparó a partir de 2-clorociclopentanona (1.06 g, 9 mmol) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio (V)**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 277 (M+1)⁺.

2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (W)

20 A una solución de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (**W-1**) (550 mg, 2 mmol) en metanol (5 mL) se añadió NaBH₄ (150 mg, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 279 (M+1)⁺.

Intermedio X



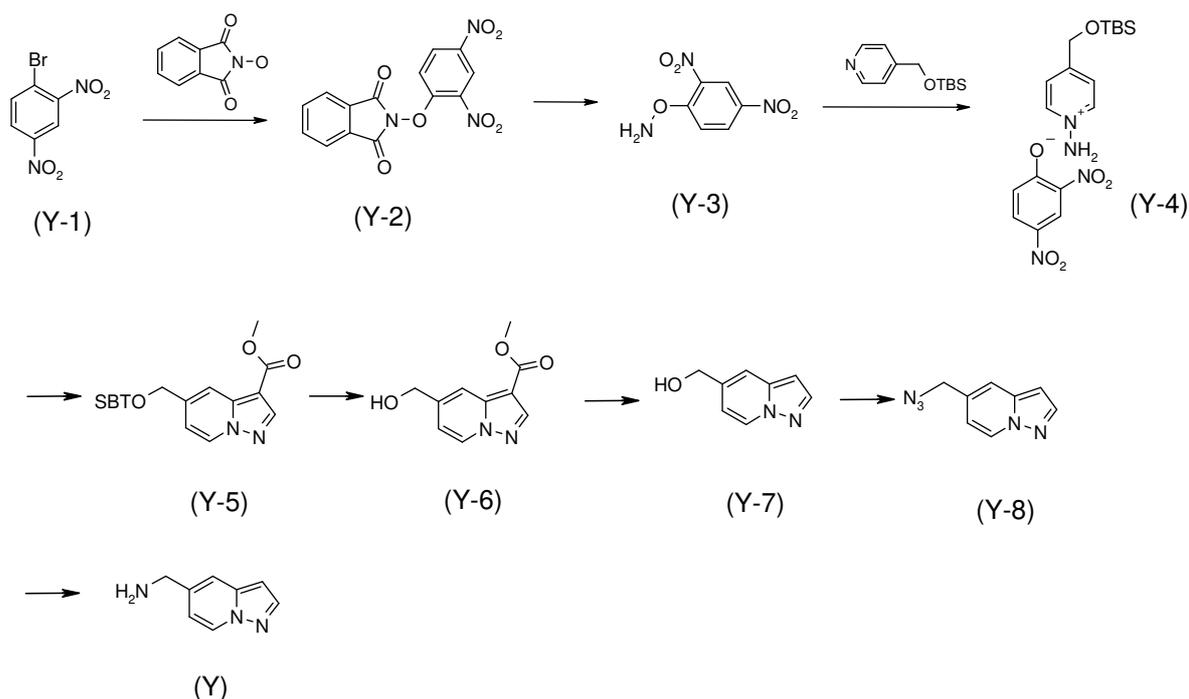
25 Este intermedio se preparó a partir de 4-bromo-1H-pirazol según se describe en *US2007/0265272*.

Otros ésteres o ácidos borónicos pirazólicos se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los intermedios (U-X)

Intermedio Y:

2-(2,4-Dinitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona (Y-2)

30 A una suspensión de 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (20.0 g, 0.12 mol) en acetona (400 mL) se añadió Et₃N (14.9 g, 0.15 mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió una solución homogénea y a continuación se añadió 1-bromo-2,4-dinitrobenzenu **Y-1** (30.2 g, 0.12 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se vertió sobre hielo-agua, el precipitado resultante se filtró, se lavó tres veces con MeOH frío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (38.1 g).



2-(2,4-Dinitrofenil)hidroxilamina (Y-3)

A una solución de 2-(2,4-dinitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona **Y-2** (20.0 g, 60.7 mmol) en CH_2Cl_2 (400 mL) se añadió una solución de 33ormaldeh hidratada (10.0 mL, 85%, 177 mmol) en MeOH (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h y a continuación se trató con HCl acuoso frío (1 N, 400 mL). La mezcla resultante se filtró rápidamente y se lavó con MeCN. El filtrado se transfirió a un embudo. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y a continuación se concentraron para obtener el compuesto del título (7.9 g). MS (m/z): 183 (M-16)⁻.

2,4-Dinitrofenolato de 1-amino-4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridinio (Y-4)

A una solución de piridin-4-ilmetanol (21.8 g, 0.20 mol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadieron Et_3N (30.0 g, 0.30 mmol) y TBSCl (45.0 g, 0.30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se detuvo con agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina.

Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina (8.9 g, 39.7 mmol) y *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina **Y-3** (7.9 g, 39.7 mmol) en MeCN (27 mL) se agitó a 40 °C durante 24 h y a continuación se concentró para obtener el compuesto del título (17.1 g), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 239 (M-183)⁺.

5-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (Y-5)

A una solución de 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridinio **Y-4** (13.4 g, 31.6 mmol) en DMF (60 mL) se añadieron propiolato de metilo (2.7 g, 31.6 mmol) y K_2CO_3 (6.5 g, 47.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se trató con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con Na_2SO_4 , a continuación se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2.9 g). MS (m/z): 321 (M+1)⁺.

5-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (Y-6)

A una solución de 5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo **Y-5** (2.9 g, 9.1 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió TBAF (3.5 g, 13.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se trató con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título (1.9 g).

Pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilmetanol (Y-7)

Una suspensión de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo **Y-6** (1.9 g, 9.1 mmol) en H_2SO_4 al 40% se agitó a 80 °C durante 24 h, a continuación se neutralizó con NaOH 3N hasta obtener un pH = 7-8. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con

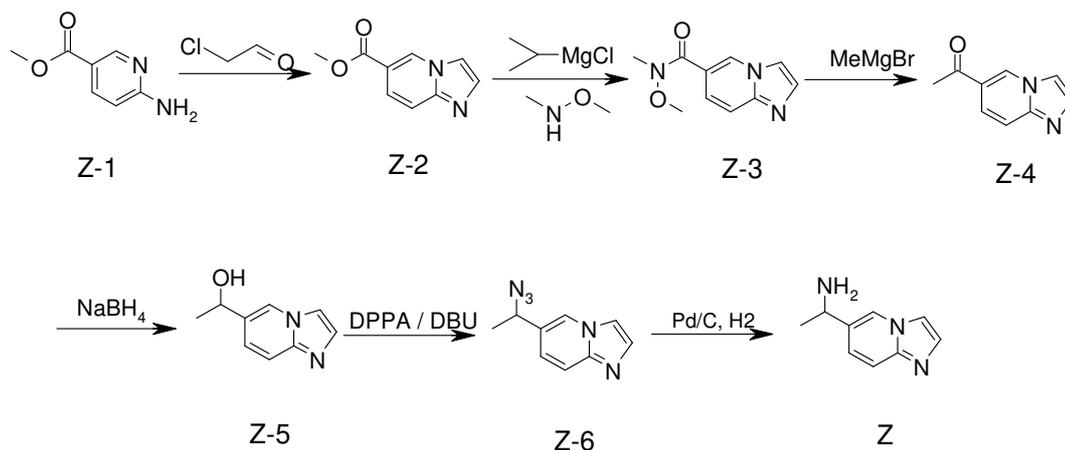
Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.1 g). MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

Intermedio (Y)

- 5 El **intermedio Y** se preparó a partir de pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilmetanol (**Y-7**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**.

Intermedio Z

H-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxilato de metilo (**Z-2**)



- 10 A una solución de **Z-1** (9.0 g, 59.21 mmol) en EtOH anhidro (160 mL) se añadió cloroacetaldehído (al 40% en H₂O, 48.6 mL, 296 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó hasta obtener un pH > 7 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6.60 g). MS (m/z): 177 (M+1)⁺.

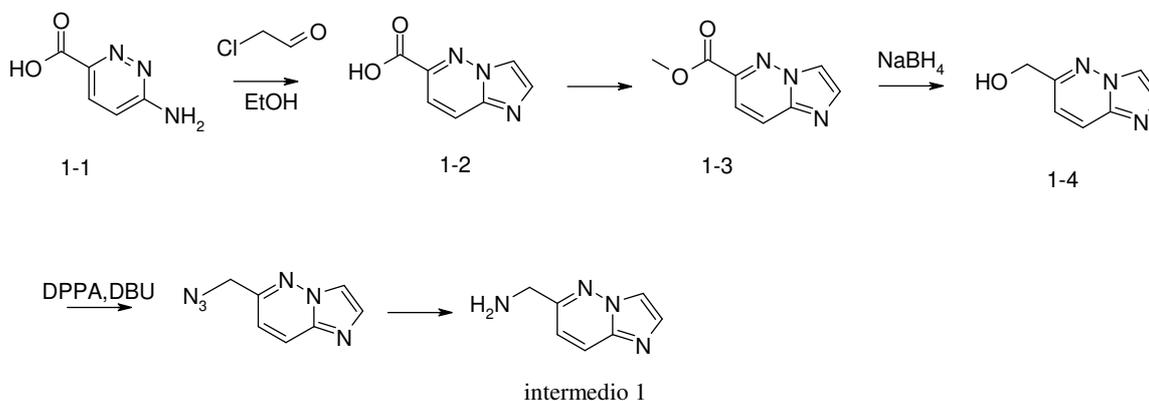
N-Metoxi-*N*-metil-*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxamida (**Z-3**)

- 15 A una mezcla de **Z-2** (5.0 g, 28.4 mmol) y *N*-metoximetanamina (5.54 g, 56.8 mmol) en THF anhidro (50 mL) a -20 °C en atmósfera de N₂ se añadió cloruro de isopropilmagnesio (56.8 mL, 113.6 mmol) en 30 min. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 30 min, a continuación se detuvo con una solución de NH₄Cl al 20% y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3.0 g). MS (m/z): 206 (M+1)⁺.

- 20 **1-(*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)etanamina (**Z**)**

Se preparó a partir del compuesto **Z-3** siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D'** a partir de **D'-2**.

Intermedio 1



- 25 **Ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico (1-2)**

A una mezcla del ácido 6-aminopiridazin-3-carboxílico (**1-1**) (1.39 g, 10 mmol) en etanol en un recipiente sellado, se añadió 2-cloroacetaldehído (4 mL, acuoso al 40%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación se calentó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró para obtener el compuesto del título (1.63 g). MS (m/z): 164 (M+1)⁺.

5 Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (**1-3**)

A una mezcla del ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico (**1-2**) (1.63 g, 10 mmol) en SOCl₂ (15 mL) se añadieron 10 gotas de DMF a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró y el sólido resultante se disolvió en metanol, se agitó durante un tiempo y a continuación se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta obtener un pH de 7. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (891 mg). MS (m/z): 178 (M+1)⁺.

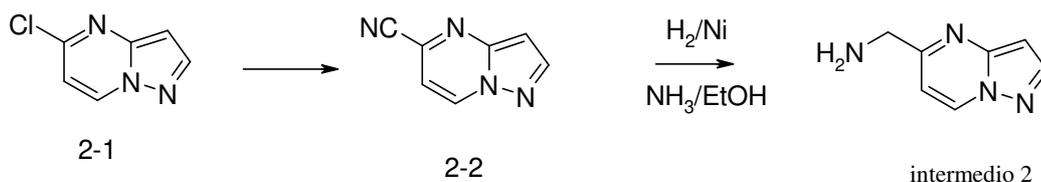
15 Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanol (**1-4**)

A una solución de imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (**1-3**) (891 mg, 5.03 mmol) en etanol (25 mL) se añadió NaBH₄ (420 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (630 mg). MS (m/z): 150 (M+1)⁺.

Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanamina (Intermedio 1)

El **intermedio 1** se preparó a partir de imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanol (**1-4**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

20 Intermedio 2



Pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**2-2**)

A una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (**2-1**) (1.0 g, 6.45 mmol) y Zn(CN)₂ (770 mg, 6.58 mmol) en DMF anhidra (20 mL) purgada con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 3.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante toda la noche. Después de enfriar la solución hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (620 mg).

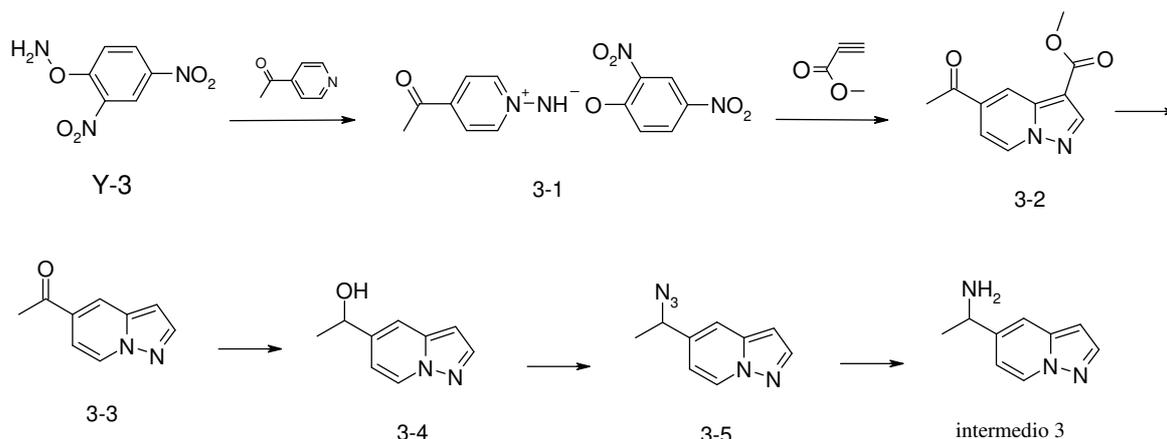
Pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilmetanamina (Intermedio 2)

A una solución de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**2-2**) (620 mg, 4.31 mmol) en NH₃ en MeOH (5 mL) se añadió Ni Raney (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de H₂. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (600 mg). MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

Intermedio 3

(3-1)

A una solución de 1-(piridin-4-il)etanona (100 mg, 0.82 mmol) disuelta en CH₃CN (3 mL) se añadió **Y-3** (180 mg, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó a 40 °C durante 24 h. Se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional (225 mg).



5-Acetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (3-2)

A una mezcla de **(3-1)** (100 mg, 0.31 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol) en DMF (1 mL) se añadió propiolato de metilo (29 mg, 0.34 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en Et_2O y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (20 mg). MS (m/z): 219 (M+1)⁺.

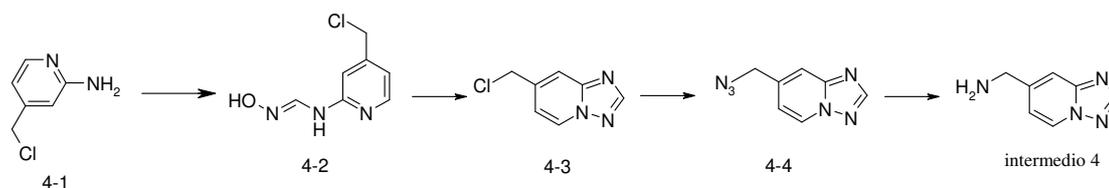
1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanona (3-3)

Una suspensión de 5-acetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**3-2**) (90 mg, 0.41 mmol) disuelto en H_2SO_4 al 50% (2 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar la solución hasta 0 °C, esta se trató con una solución de NaOH 5 N y a continuación se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título (25 mg).

1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanamina (Intermedio 3)

El **intermedio 3** se preparó a partir de 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanona (**3-3**) siguiendo procedimientos similares a los procedimientos del **intermedio D'** a partir de **D'-3**. MS (m/z): 162 (M+1)⁺.

Intermedio 4



N-(4-(Clorometil)piridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida (4-2)

A una solución de 4-(clorometil)piridin-2-amina (**4-1**) (1.56 g, 8.7 mmol) en propan-2-ol (15 mL) se añadió DMF-DMA (1.56 mL, 11.3 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla hasta 50 °C, esta se trató con $NH_2OH \cdot HCl$ (0.781 g, 11.3 mmol) y a continuación se agitó a 50 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (820 mg). MS (m/z): 186 (M+1)⁺.

7-(Clorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4-3)

A una solución de N-(4-(clorometil)piridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida (**4-2**) (820 mg, 4.4 mmol) en THF anhidro (5 mL) enfriada hasta 0 °C, se añadió TFAA (1.1 g, 5.28 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se trató con $NaHCO_3$ acuoso hasta obtener un pH de 8, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (400 mg). MS (m/z): 168 (M+1)⁺.

7-(Azidometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4-4)

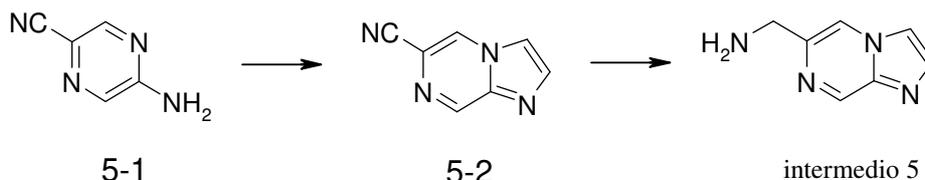
A una solución de 7-(clorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**4-3**) (400 mg, 2.4 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió NaN_3 (250 mg, 3.6 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y a continuación se

detuvo con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título (340 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 175 (M+1)⁺.

[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetanamina (Intermedio 4)

- 5 A una solución de 7-(azidometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**4-4**) (340 mg, 1.9 mmol) en metanol (20 mL) se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró para eliminar el Pd/C. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 149 (M+1)⁺.

Intermedio 5



10

Imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (5-2)

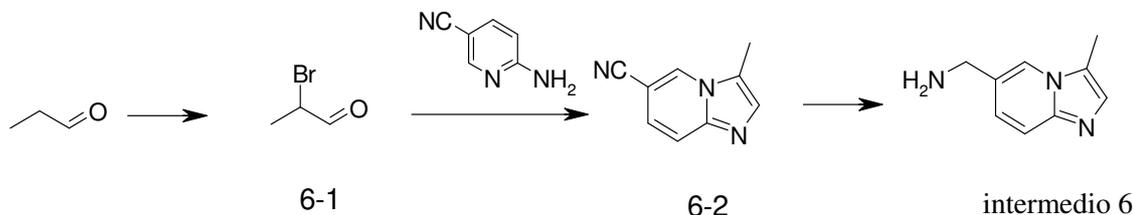
- 15 A una solución de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (**5-1**) (350 mg, 2.92 mmol) en etanol (15 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (4 mL, al 40% en agua). La mezcla se agitó a 110 °C durante toda la noche. La solución se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (280 mg). MS (m/z): 145.1 (M+H)⁺.

Imidazo[1,2-a]pirazin-6-ilmetanamina (Intermedio 5)

- 20 A una solución de imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (**5-1**) (180 mg, 1.25 mmol) en metanol (15 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 150 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (160 mg). MS (m/z): 149.1 (M+H)⁺.

20

Intermedio 6



2-Bromopropanal (6-1)

- 25 A una solución de propionaldehído (20 mL, 265 mmol) en 25 mL de dioxano a 0 °C se añadió bromo (13.5 mL, 265 mmol) en un periodo de 1 h. Se continuó agitando la mezcla de reacción durante 10 min más hasta que la reacción se volvió incolora. La mezcla se diluyó con 200 mL de éter y se lavó con NaHSO_4 acuoso, NaHCO_3 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El aceite resultante se purificó adicionalmente por destilación al vacío para obtener el compuesto del título (8.5 g).

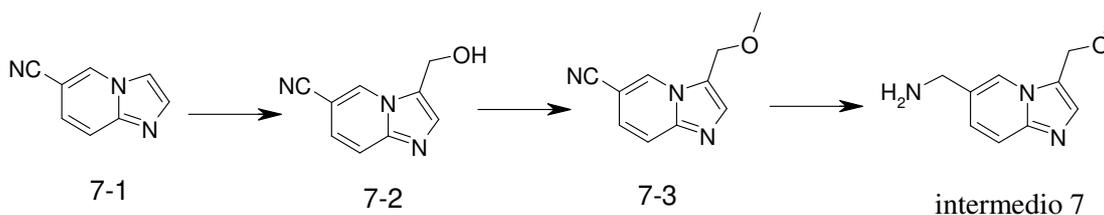
3-Metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (6-2)

- 30 A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (1.2 g, 10.1 mmol) en etanol (80 mL) se añadió 2-bromopropanal (**6-1**) (6.9 g, 50.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. La solución se concentró, se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó para obtener un pH > 7 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El precipitado se separó para obtener el compuesto del título (430 mg). MS (m/z): 158 (M+H)⁺.

(3-Metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanamina (Intermedio 6)

- 35 A una solución de 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**6-2**) (200 mg, 1.27 mmol) en metanol (30 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 100 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h, a continuación se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 162 (M+H)⁺.

Intermedio 7



3-(Hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (7-2)

5 A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-1**) (1.43 g, 10 mmol) en 3 mL de ácido acético se añadieron acetato de sodio (3.03 g, 37 mmol) y después 38formaldehído (6mL, al 37% en agua). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se ajustó el pH de esta para obtener un pH > 7 con Na₂CO₃ acuoso. El precipitado se separó para obtener el compuesto del título (1.4 g). MS (m/z): 174.0 (M+H)⁺

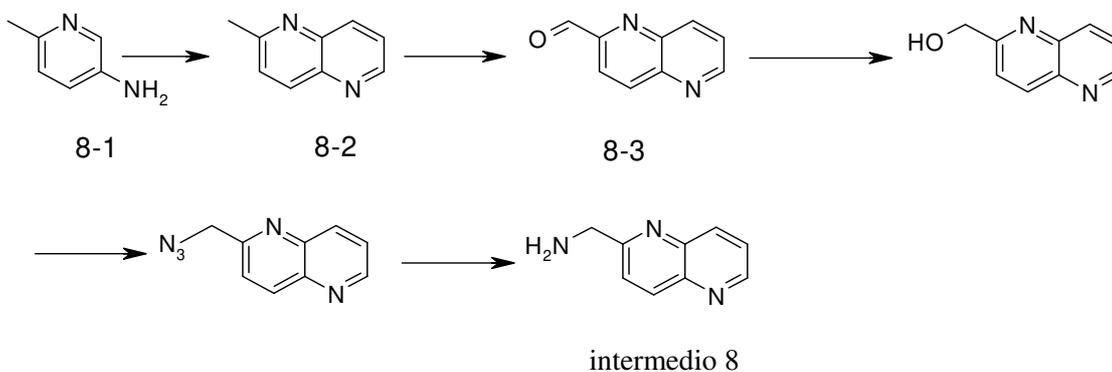
3-(Metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (7-3)

10 A una solución de 3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-2**) (346 mg, 2 mmol) en 20 mL de THF se añadió hidruro de sodio (240 mg, al 60% en aceite) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió yoduro de metilo (615 mg, 4.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ acuoso y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 188.0 (M+H)⁺

15 3-(Metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanamina (Intermedio 7)

A una solución de 3-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-3**) (300 mg, 1.6 mmol) en metanol (30 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 150 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante 2 h. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 192.0 (M+H)⁺

20 Intermedio 8



2-Metil-1,5-naftiridina (8-2)

25 Una mezcla de 6-metilpiridin-3-amina (**8-1**) (4.8 g, 44.4 mmol) y propan-1,2,3-triol (20 g, 222 mmol) en 5 mL de H₂O se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se añadió H₂SO₄ concentrado (47 g, 488 mmol) gota a gota en un periodo de 20 min a temperatura ambiente. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre agua, se ajustó con NaOH 6 N para obtener un pH de 13 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2.9 g). MS: 145 (M+1)⁺.

30 1,5-Naftiridin-2-carbaldehído (8-3)

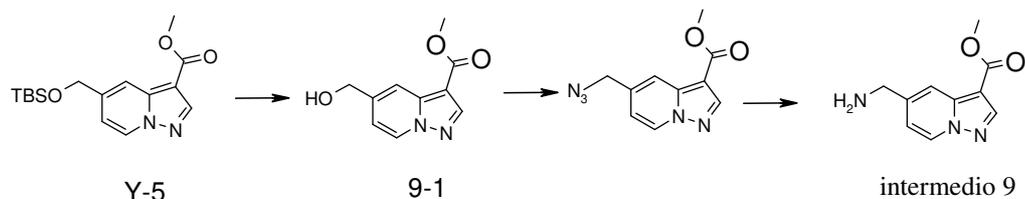
35 Una mezcla de 2-metil-1,5-naftiridina (**8-2**) (2.9 g, 20.1 mmol) y SeO₂ (2.2 g, 20.1 mmol) en 40 mL de dioxano se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró. El residuo se trató con salmuera y se extrajo con DCM/i-PrOH = 4/1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.81 g).

(1,5-Naftiridin-2-il)metanol (8-4)

A una solución de 1,5-naftiridin-2-carbaldehído (**8-3**) (1.0 g, 6.32 mmol) en MeOH (15 mL) y THF (15 mL) se añadió NaBH₄ (84 mg, 2.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (790 mg).

5 (1,5-Naftiridin-2-il)metanamina (Intermedio 8)

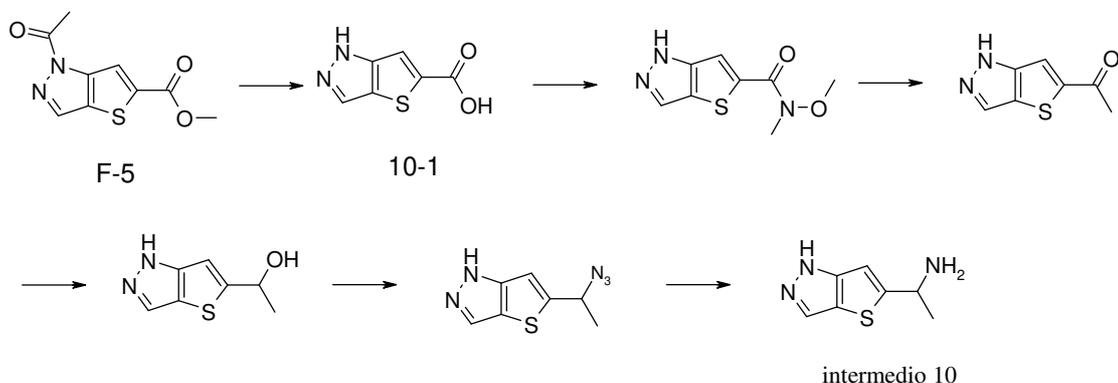
El **intermedio 8** se preparó a partir de (1,5-naftiridin-2-il)metanol (**8-4**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento para la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 160 (M+1)⁺.

Intermedio 9**10 5-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (9-1)**

A una solución de 5-((*tert*-butildimetilsililo)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (**Y-5**) (2.9 g, 9.1 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió TBAF (3.5 g, 13.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se trató con acetato de etilo (50 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (1.9 g).

15 5-(Aminometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio 9)

El **intermedio 9** se preparó a partir de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (**9-1**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento para la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 148 (M+1)⁺.

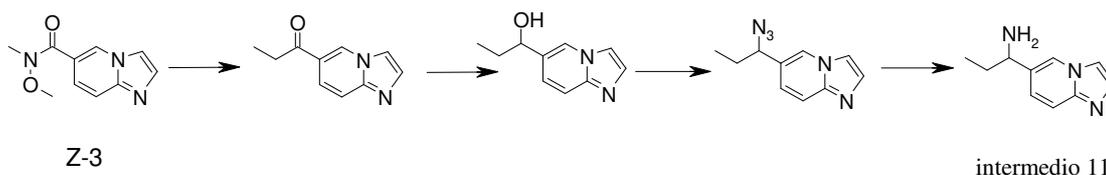
Intermedio 10**20 Ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (10-1)**

A una solución de 1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.2 g, 18.7 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió una solución de LiOH.H₂O (3.1 g, 74.8 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH hasta un pH de ~ 5, el precipitado resultante se separó y se secó para obtener el compuesto del título.

25 1-(1H-Tieno[3,2-c]pirazol-5-il)etanamina (intermedio 10)

El **intermedio 10** se preparó a partir del ácido 1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxílico (**10-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio T'** a partir de **T-1**. MS (m/z): 168 (M+1)⁺.

Intermedio 11



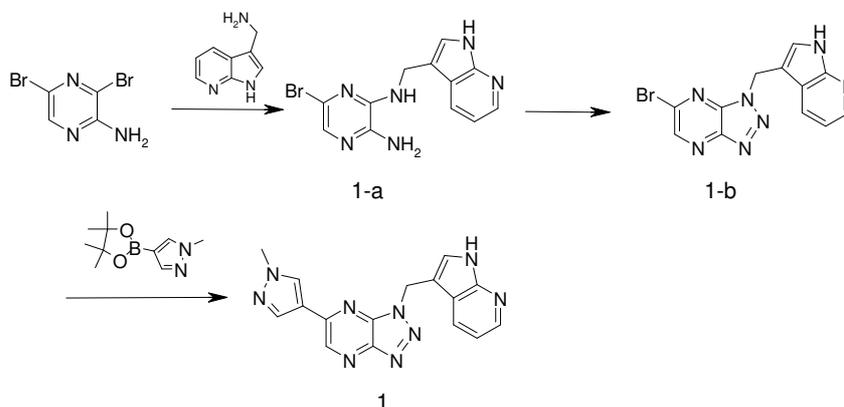
1-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)propan-1-amina

El **intermedio 11** se preparó a partir de **Z-3** siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio Z** a partir de **Z-3**.

5 Ejemplo 1. Preparación de los Compuestos 1, 60 to 79, 81 to 151, 154, 171, 178 to 182, 189, 202, 214, 215, 219, 232-237, 241 to 247, 249, 253, 261 to 264, 273, 291, 292, 297 o 332

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes ejemplos. Un experto en la técnica sobreentenderá que los siguientes ejemplos no limitan la invención. Por ejemplo, se pueden alterar los disolventes, las condiciones, las cantidades exactas o emplear reactivos e intermedios equivalentes con grupos protectores adecuados.

10 Compuesto 1, 1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*b*]pirazina



*N*²-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromopirazin-2,3-diamina

Una mezcla de (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metanamina (**intermedio A**) (442 mg, 3.0 mmol), 3,5-dibromopirazin-2-amina (758 mg, 3.0 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1160 mg, 9.0 mmol) en EtOH (70 mL) se agitó a 150 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (70 mg). MS (m/z): 319 (M+1)⁺.

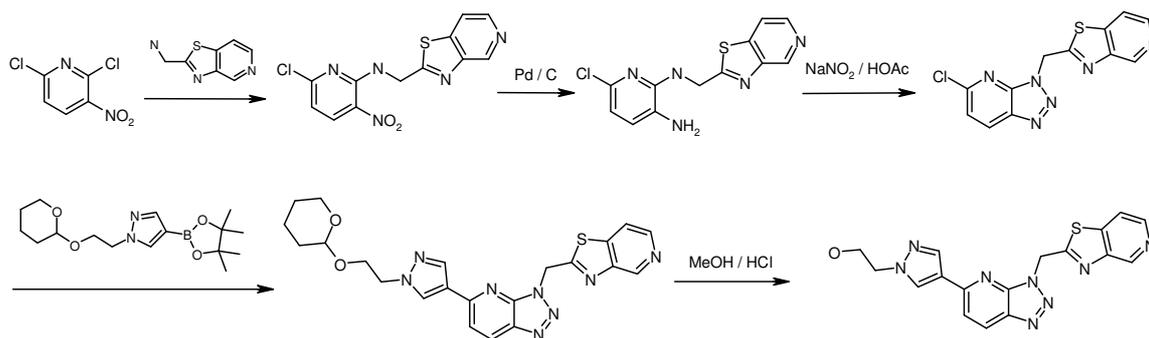
1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromo-1*H*-[1,2,3] triazolo[4,5-*b*]pirazina

A una mezcla enfriada con hielo de *N*²-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromopirazin-2,3-diamina (48 mg, 0.15 mmol) en HOAc/H₂O (1.5 mL/1.5 mL) se añadió NaNO₂ (31 mg, 0.45 mmol) en agua (0.2 mL). La reacción se agitó durante 1.5 h en un baño de hielo y a continuación se añadió H₂SO₄ acuoso (al 49%, 0.1 mL). Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, a continuación se ajustó hasta obtener un pH > 8 con una solución acuosa de NaOH 3 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (46 mg). MS (m/z): 332 (M+1)⁺.

1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*b*]pirazina

La mezcla de 1-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromo-1*H*-[1,2,3] triazolo[4,5-*b*]pirazina (46 mg, 0.14 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (77 mg, 0.35 mmol), PdCl₂(dppf) (12 mg, 0.014 mmol) y Cs₂CO₃ (137 mg, 0.42 mmol) en dioxano/H₂O (10:1, 8 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (18 mg). MS (m/z): 332 (M+H).

Compuesto 60



3-Nitro-6-cloro-*N*-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina

5 A una solución de 3-nitro-2,6-dicloropiridina (106 mg, 0.55 mmol) en isopropanol (3 mL) se añadieron secuencialmente Na₂CO₃ (116 mg, 1.1 mmol) y el **intermedio R** (100 mg, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 322 (M)⁺.

6-Cloro-*N*²-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina

10 Se añadió Pd/C al 10% (20 mg) a una solución de 3-nitro-6-cloro-*N*-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina (100 mg, 0.31 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H₂ durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 292 (M+1)⁺.

5-Cloro-3-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina

15 Una solución de NaNO₂ (42.5 mg, 0.62 mmol) en H₂O (0.5 mL) se añadió gota a gota a una solución de 6-cloro-*N*²-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina (90 mg, 0.31 mmol) en AcOH (1 mL) y H₂O (1 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH acuoso al 30% hasta obtener un pH ~ 9. El precipitado resultante se separó por filtración para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 303 (M+1)⁺.

5-(1-(2-(Tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina

20 A una solución del **intermedio X** (75 mg, 0.23 mmol), 5-cloro-3-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (64 mg, 0.21 mmol) en dioxano (1.5 mL) y H₂O (0.15 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (32.7 mg, 0.04 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.3 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 463 (M+1)⁺.

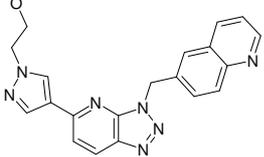
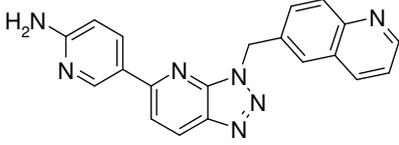
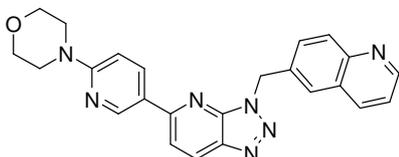
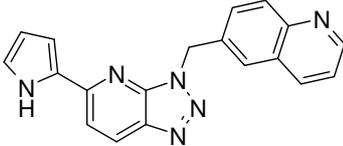
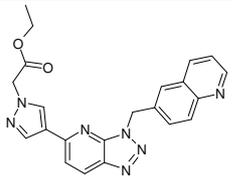
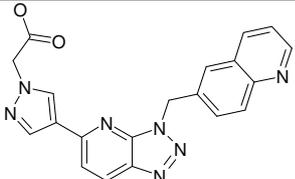
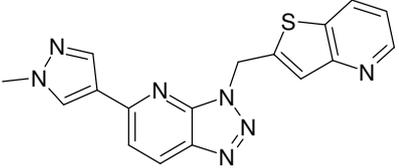
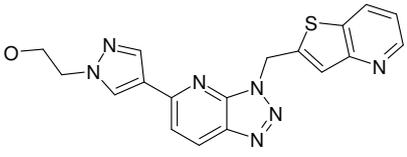
2-(4-(3-(Tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-2-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina

Se disolvió 5-(1-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(tiazol[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (20 mg, 0.04 mmol) en MeOH/HCl (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 379 (M+1)⁺.

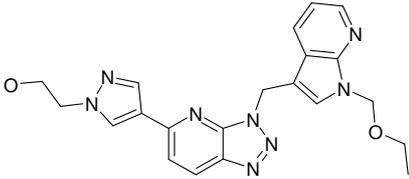
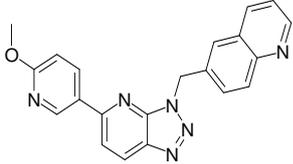
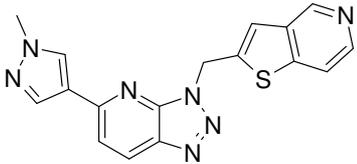
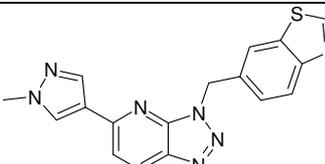
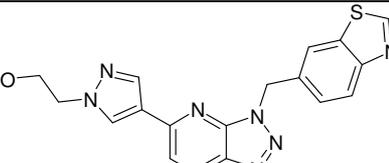
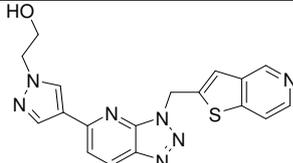
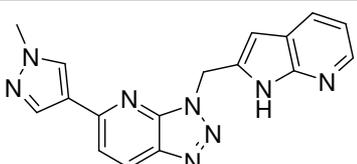
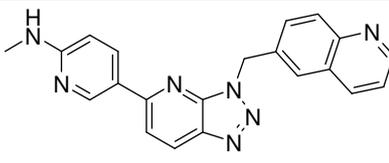
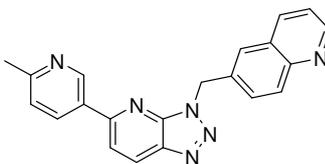
30 **Compuestos 61-76, 79, 81-151, 273, 291, 292, 297, 332**

Los siguientes compuestos: **61-76, 79, 81--151, 273, 291, 292, 297, 332** se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60** empleando el éster o ácido borónico y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica:

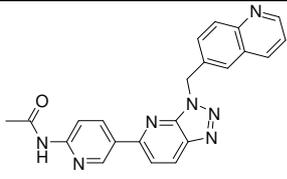
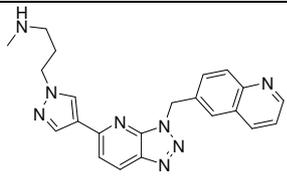
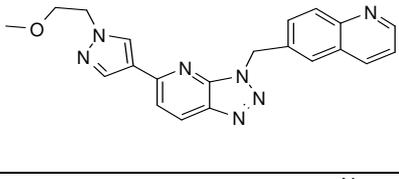
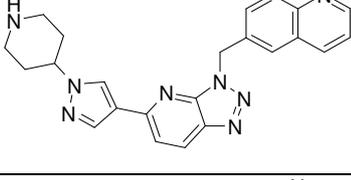
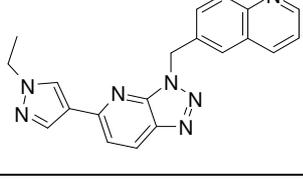
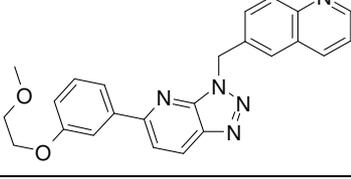
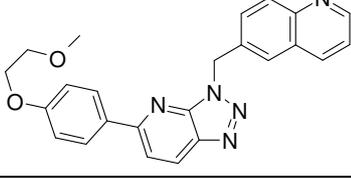
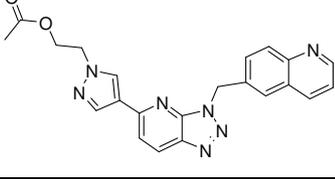
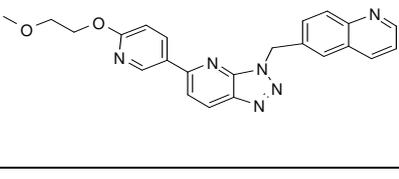
Tabla 2

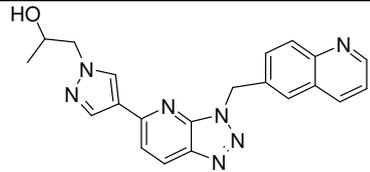
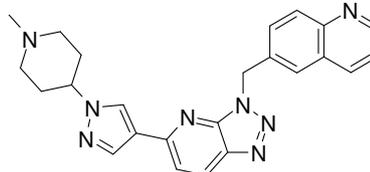
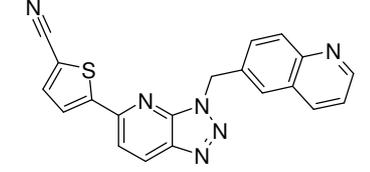
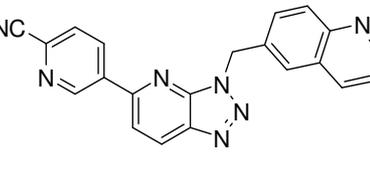
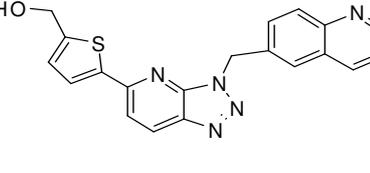
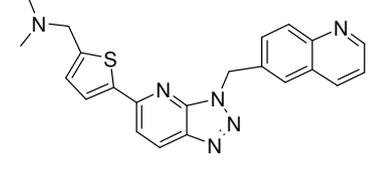
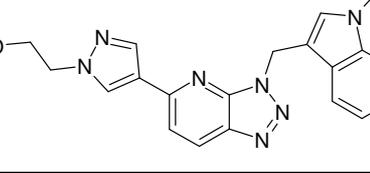
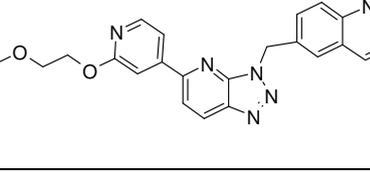
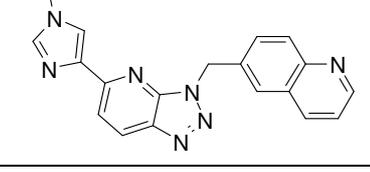
Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS
61		372 (M+1) ⁺
62		354 (M+1) ⁺
63		424 (M+1) ⁺
64		327 (M+1) ⁺
65		414 (M+1) ⁺
66		386 (M+1) ⁺
67		348 (M+1) ⁺
68		378 (M+1) ⁺

ES 2 726 152 T3

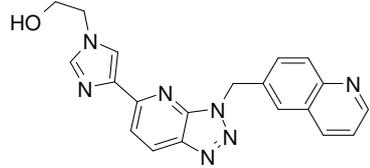
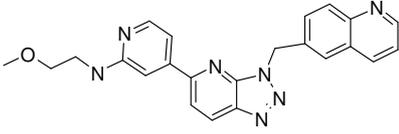
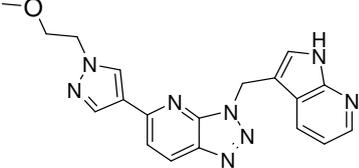
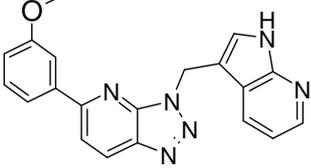
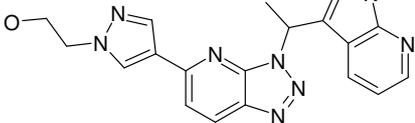
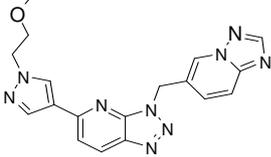
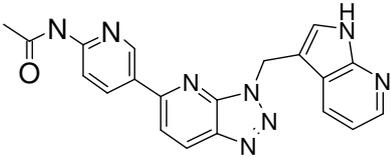
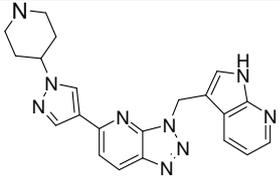
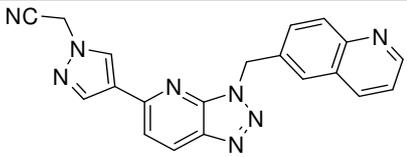
69		419 (M+1) ⁺
70		369 (M+1) ⁺
71		348 (M+1) ⁺
72		348 (M+1) ⁺
73		378 (M+1) ⁺
74		378 (M+1) ⁺
75		331 (M+1) ⁺
76		368 (M+1) ⁺
79		353 (M+1) ⁺

81		328 (M+1) ⁺
82		412 (M+1) ⁺
83		396 (M+1) ⁺
84		431 (M+1) ⁺
85		431 (M+1) ⁺
86		344(M+1) ⁺
87		344 (M+1) ⁺
88		368 (M+1) ⁺
90		432 (M+1) ⁺

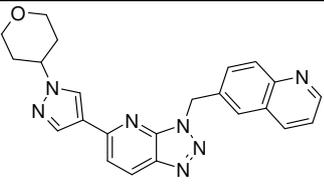
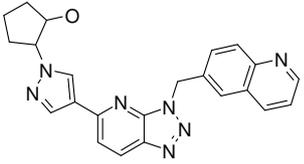
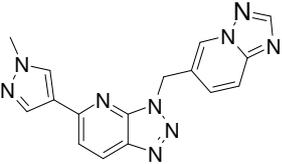
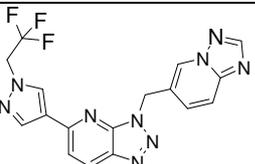
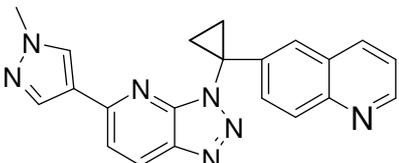
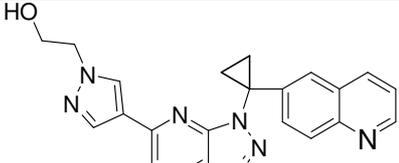
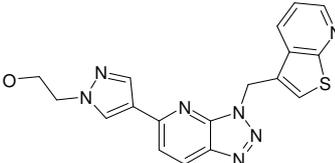
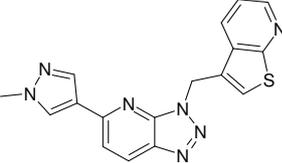
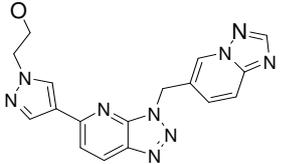
91		396 (M+1) ⁺
92		399 (M+1) ⁺
93		386 (M+1) ⁺
94 ¹		411 (M+1) ⁺
95		356 (M+1) ⁺
96		412 (M+1) ⁺
97		412 (M+1) ⁺
98 ²		414 (M+1) ⁺
99		413 (M+1) ⁺

100		386 (M+1) ⁺
101 ³		425 (M+1) ⁺
102		369 (M+1) ⁺
103		364 (M+1) ⁺
104 ⁴		374 (M+1) ⁺
105 ⁵		401 (M+1) ⁺
106		375 (M+1) ⁺
107		413 (M+1) ⁺
108 ⁶		342 (M+1) ⁺

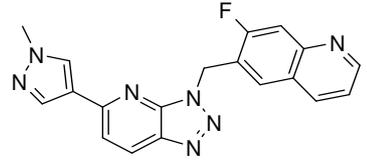
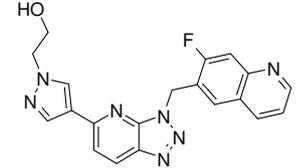
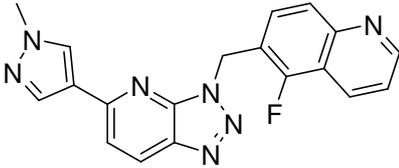
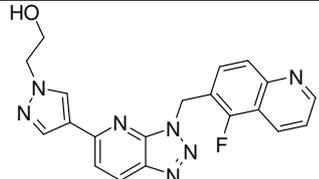
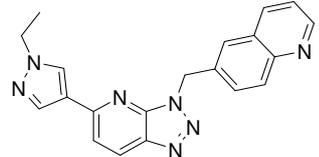
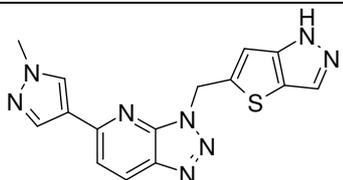
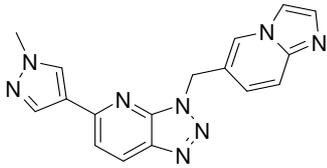
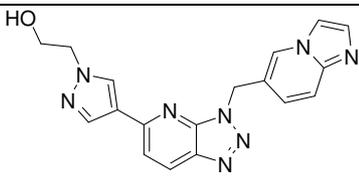
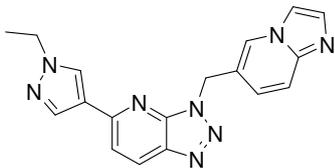
ES 2 726 152 T3

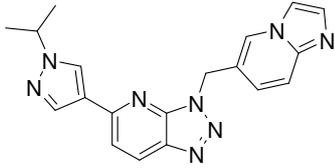
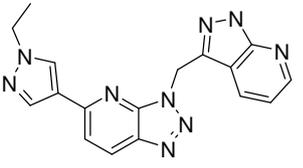
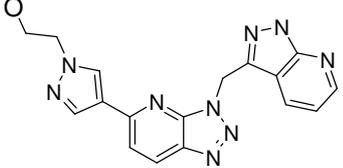
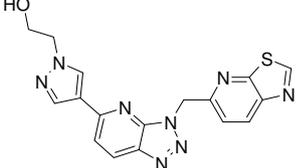
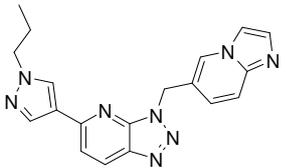
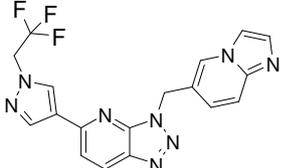
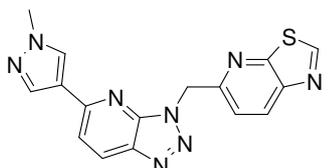
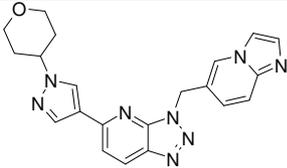
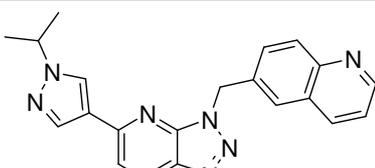
109 ⁶		372 (M+1) ⁺
110		412 (M+1) ⁺
111		375 (M+1) ⁺
112		357 (M+1) ⁺
113		375 (M+1) ⁺
114		376 (M+1) ⁺
115		385 (M+1) ⁺
116 ⁷		400 (M+1) ⁺
117		367 (M+1) ⁺

ES 2 726 152 T3

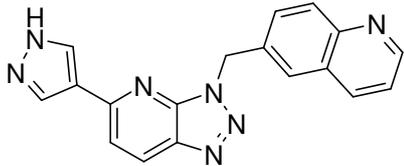
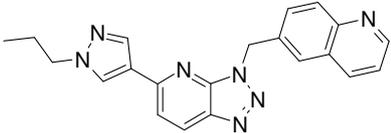
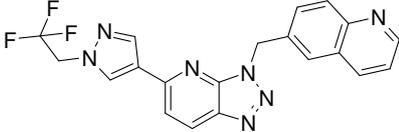
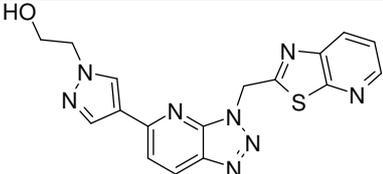
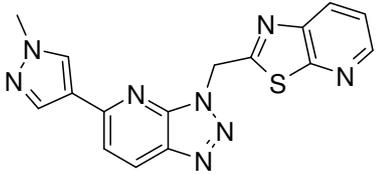
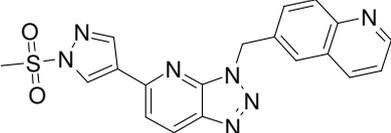
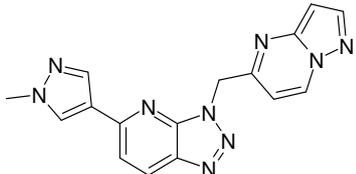
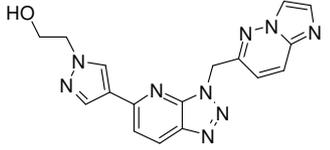
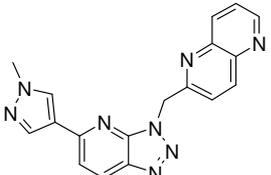
118		412 (M+1) ⁺
119		412 (M+1) ⁺
120		332 (M+1) ⁺
121		400 (M+1) ⁺
122		368 (M+1) ⁺
123		398 (M+1) ⁺
124		378 (M+1) ⁺
125		348 (M+1) ⁺
126		362 (M+1) ⁺

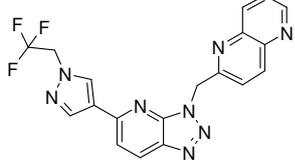
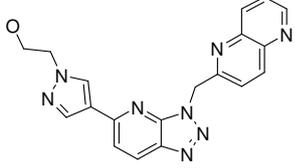
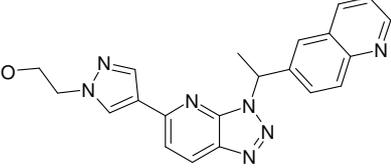
ES 2 726 152 T3

127		360 (M+1) ⁺
128		390 (M+1) ⁺
129		360 (M+1) ⁺
130		390 (M+1) ⁺
131		356 (M+1) ⁺
132		337 (M+1) ⁺
133		331 (M+1) ⁺
134		361 (M+1) ⁺
135		345 (M+1) ⁺

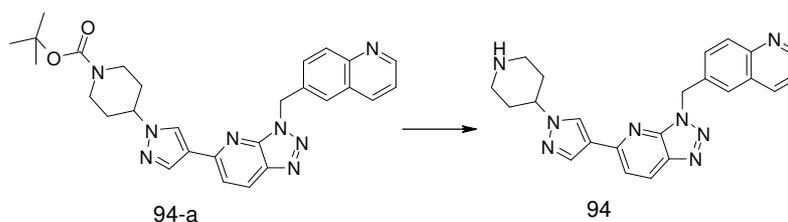
136		359 (M+1) ⁺
137		346 (M+1) ⁺
138 ⁸		362 (M+1) ⁺
139		379 (M+1) ⁺
140		359 (M+1) ⁺
141		399 (M+1) ⁺
142		349 (M+1) ⁺
143		401 (M+1) ⁺
144		370 (M+1) ⁺

ES 2 726 152 T3

145		328 (M+1) ⁺
146		370 (M+1) ⁺
147		410 (M+1) ⁺
148 ⁹		379 (M+1) ⁺
149 ⁹		349 (M+1) ⁺
150		406 (M+1) ⁺
151		332 (M+1) ⁺
273		362.1 (M+1) ⁺
291		343.1 (M+1) ⁺

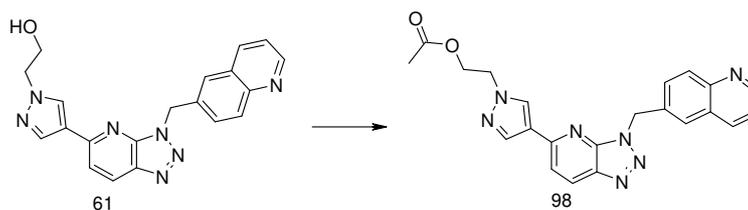
292		411 (M+1) ⁺
297		373.1 (M+1) ⁺
332		386 (M+1) ⁺

¹ Empleando el siguiente procedimiento, se sintetizó el Compuesto **94** a partir del intermedio **94-a**, el cual se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60** empleando el éster o ácido borónico y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica :



Una solución de **94-a** (30 mg, 0.06 mmol) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **94**.

² El Compuesto **98** se preparó a partir del Compuesto **61** empleando el siguiente procedimiento:

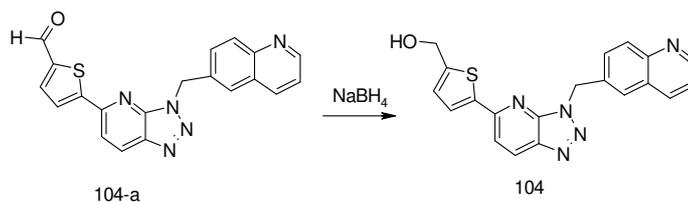


Una solución del Compuesto **61** en DCM se trató con Et₃N y cloruro de acetilo a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se trató con agua y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **98**.

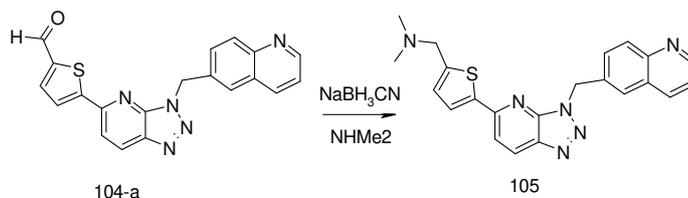
³ El Compuesto **101** se preparó a partir del Compuesto **94** empleando el siguiente procedimiento:

15 A una solución del Compuesto **94** (18 mg, 0.044 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se añadió Et₃N (12.2 uL, 0.088 mmol) y a continuación CH₃I (2.4 uL, 0.048 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante más de 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **101**.

20 ⁴ El Compuesto **104** se preparó de acuerdo con el procedimiento de los Intermedios **W-1** a **W** empleando el Intermedio **104-a**, el cual se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60**.

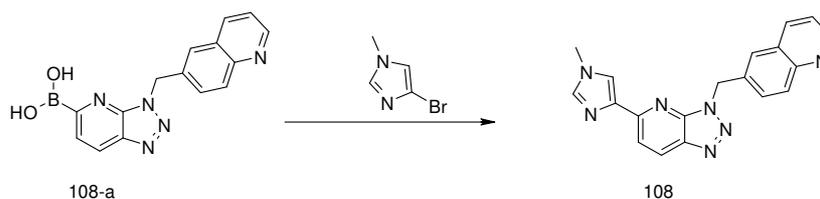


⁵ El Compuesto **105** se preparó a partir del intermedio **104-a** mediante el siguiente procedimiento:



5 Una mezcla del intermedio **104-a** (37 mg, 0.1 mmol) y una cantidad en exceso de dimetilamina en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (12 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y DCM. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **105** (8 mg).

10 ⁶ En condiciones similares a las del Compuesto **60**, el Compuesto **108** se preparó empleando el intermedio **108-a**, el cual se preparó de acuerdo con el procedimiento de los intermedios **U-3** a **U**.

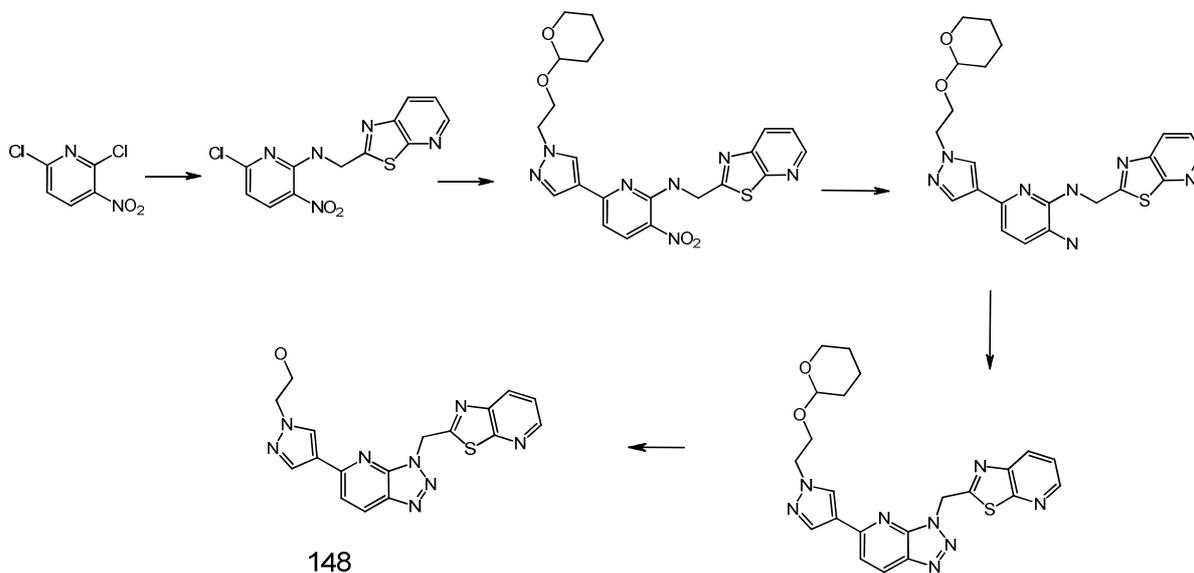


El Compuesto **109** se preparó de forma similar al Compuesto **108**.

⁷ El Compuesto **116** se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **94**.

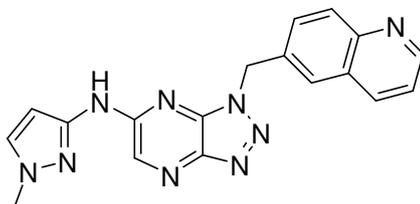
⁸ En el procedimiento del Compuesto **138**, se emplearon $P(t\text{-Bu})_3\text{HBF}_4$ y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en lugar de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

15 ⁹ El Compuesto **148** se preparó mediante la siguiente ruta, empleando condiciones similares a las descritas para el Compuesto **60**.



De acuerdo con el procedimiento del Compuesto **148**, el Compuesto **149** se preparó empleando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto de referencia 152: *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-6-amina



5

A una suspensión de 6-((6-bromo-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)quinolina (68 mg, 0.2 mmol) (preparada a partir de quinolin-6-ilmetanamina siguiendo los procedimientos del **Compuesto 1**) y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (20 mg, 0.22 mmol) en dioxano (5mL) se añadieron Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol) y H₂O (0.5 mL). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces, a continuación se añadieron Pd₂(dba)₃ (0.02 mmol, 18 mg) y xantphos (0.04 mmol, 23 mg). La mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (10 mg). MS (m/z): 358 (M+1)⁺.

10

Compuestos 80, 153-240

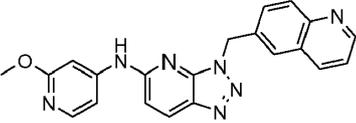
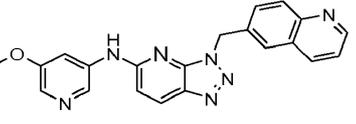
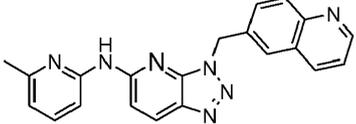
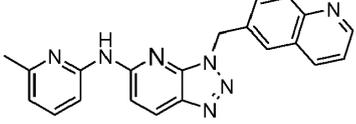
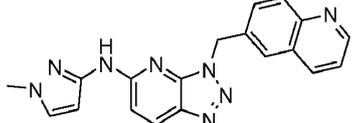
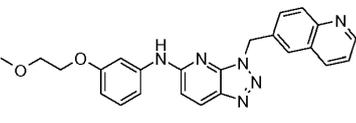
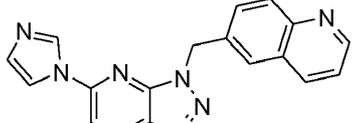
Los siguientes compuestos: **80, 170, 171, 178 a 182, 189, 202, 214, 215, 219, 232 a 237, 241 a 243** se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **152** empleando las aminas y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

15

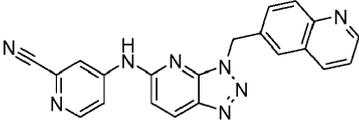
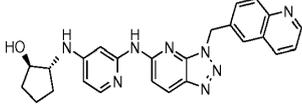
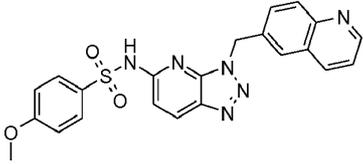
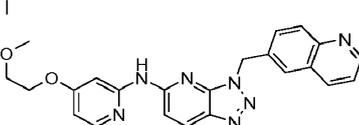
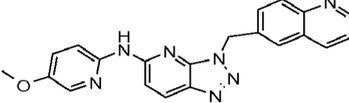
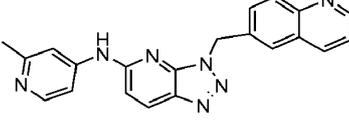
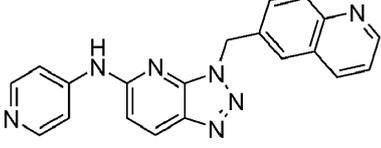
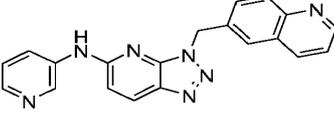
Tabla 3

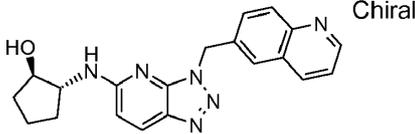
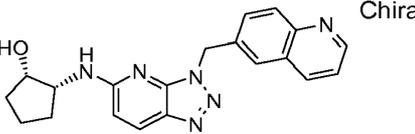
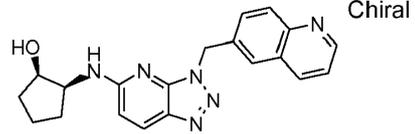
Compuesto	Estructura	Datos LC/MS
80		328 (M+1) ⁺
170		393 (M+1) ⁺
171		393 (M+1) ⁺
178		384 (M+1) ⁺

ES 2 726 152 T3

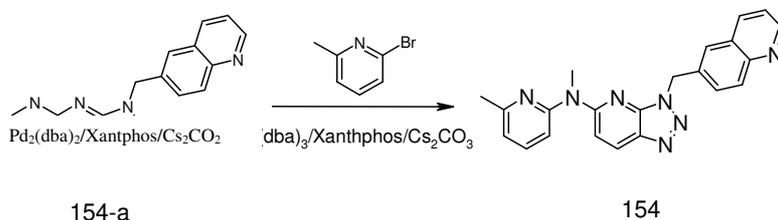
Compuesto	Estructura	Datos LC/MS
179		384 (M+1)+
180		384 (M+1)+
181	<p data-bbox="694 801 853 824" style="text-align: center;">iv ..</p> 	368(M+1)+
182		368 (M+1)+
189		357(M+1)+
202		427 (M+1)+
214		328 (M+1)+

ES 2 726 152 T3

Compuesto	Estructura	Datos LC/MS
215		379 (M+)+
219		453 (M+)+
232		447 (M+)+
233		427 (M)+
234		384 (M+)+
235		368 (M+)+
236		354 (M+)+
237		354 (M+)+

Compuesto	Estructura	Datos LC/MS
241	 Chiral	361 (M+)+
242	 Chiral	361 (M+)+
243	 Chiral	361 (M+)+

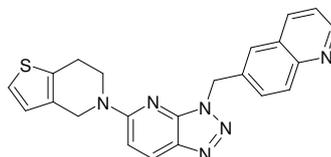
¹⁰ En condiciones similares a las descritas para el Compuesto **152**, el Compuesto **154** se sintetizó empleando el intermedio **154-a**, el cual se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **244** en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.



5

De acuerdo con el procedimiento del Compuesto **154**, los Compuestos **177** y **239** se prepararon empleando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto 244: 6-((6-(Piridin-4-iltio)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)quinolina



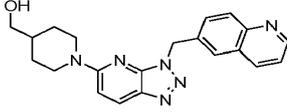
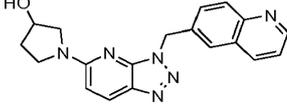
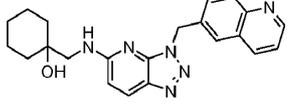
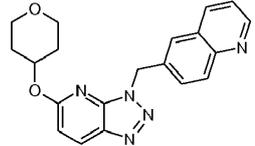
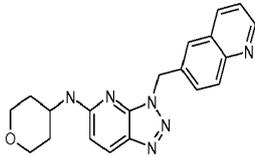
10

La mezcla de 6-((5-cloro-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)quinolina (60 mg, 0.2 mmol) (preparada de acuerdo con el Compuesto **60**), Cs₂CO₃ (195 mg, 0.6 mmol) y clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridina (52 mg, 0.3 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 120 °C durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 399 (M+)⁺.

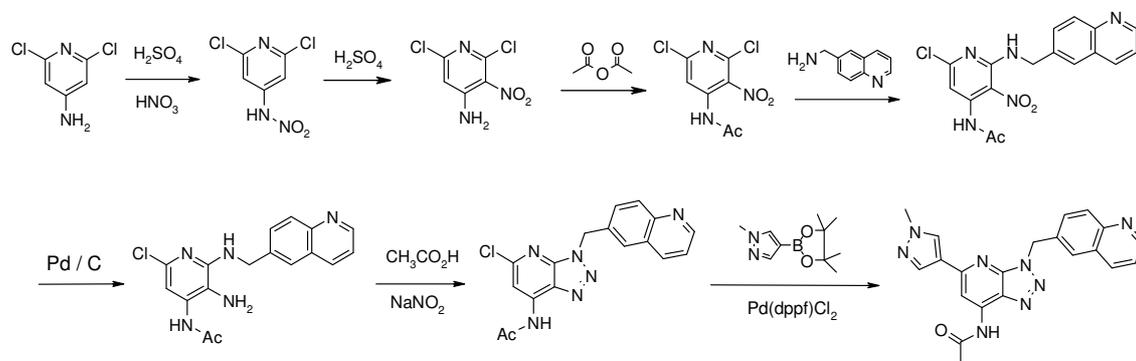
15 Compuestos 245-260

Los siguientes compuestos: **245** **247**, **249** y **253** se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **244** empleando los intermedios correspondientes en condiciones similares, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Tabla 4

Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS
245		375 (M+1) ⁺
246		347 (M+1) ⁺
247		389 (M+1) ⁺
249		362 (M+1) ⁺
253		361 (M+1) ⁺

Compuesto de referencia 261: N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)acetamida



5 N-(2,6-Dicloropiridin-4-il)nitramida

Se añadió 2,6-dicloropiridin-4-amina (3.0 g, 18 mmol) cuidadosamente a ácido sulfúrico concentrado (20 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido nítrico fumante (2.6 mL) gota a gota con una pipeta. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, a continuación se vertió sobre hielo picado, con lo que

se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó para obtener el compuesto del título (3.7 g), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional.

2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-amina

- 5 Se añadió *N*-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida (3.7 g, 18 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre hielo picado y se añadió hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH llegó a aproximadamente 7. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua enfiada con hielo y se secó para obtener el compuesto del título (2.5 g). MS (m/z): 208 (M+1)⁺.

N-(2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-il)acetamida

- 10 Se añadió 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (208 mg, 1 mmol) a anhídrido acético (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se basificó con Na₂CO₃ acuoso hasta obtener un pH de 8. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (240 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 250 (M+1)⁺.

N-(6-Cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida

A una mezcla de *N*-(2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)acetamida (240 mg, 0.96 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (150 mg, 0.96 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió Et₃N (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 50/1 para obtener el compuesto del título (220 mg). MS (m/z): 372 (M+1)⁺.

N-(3-Amino-6-cloro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida

A una solución de *N*-(6-cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida (220 mg, 0.593 mmol) en metanol (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H₂ durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 342 (M+1)⁺.

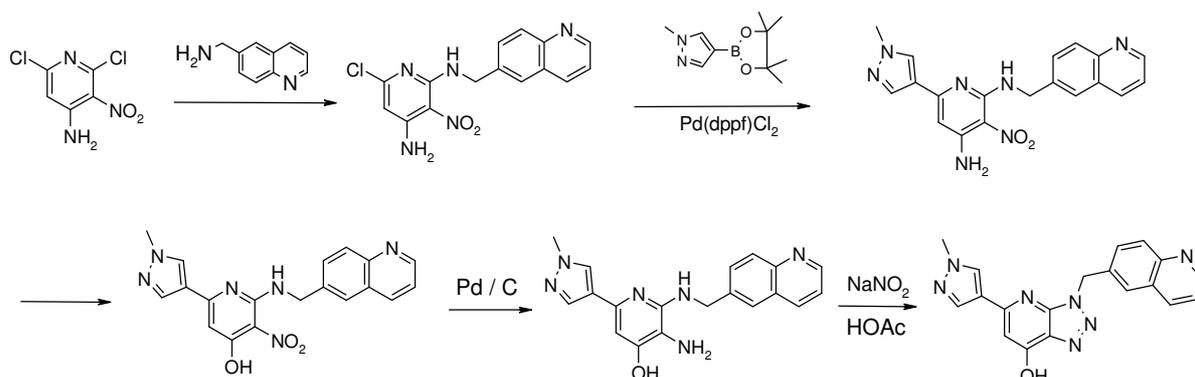
N-(5-Cloro-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-il)acetamida

- 25 Se añadió *N*-(3-amino-6-cloro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida a una solución de ácido acético (2 mL) y agua (2 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO₂ (180 mg, 2.6 mmol) en H₂O (0.2 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH al 30% hasta obtener un pH = 7. El precipitado resultante se separó por filtración para obtener el compuesto del título (80 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 353 (M+1)⁺.

N-(5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-il)acetamida

- 35 A una mezcla de *N*-(5-cloro-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-il)acetamida (80 mg, 0.227 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (50 mg, 0.24 mmol) y Na₂CO₃ (48 mg, 0.25 mmol) en dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL) en atmósfera de N₂ se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (7 mg). MS: 400 (M+1)⁺.

Compuesto de referencia 262: 5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-ol



40

6-Cloro-3-nitro-N²-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina

5 A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (624 mg, 3 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (316 mg, 2 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió Et₃N (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró para obtener el compuesto del título (658 mg). MS (m/z): 330 (M+1)⁺.

6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N²-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina

10 A una mezcla de 6-cloro-3-nitro-N²-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina (658 mg, 2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2.4 mmol) y Na₂CO₃ (424 mg, 4 mmol) en dioxano (20 mL) y H₂O (2 mL) en atmósfera de N₂ se añadió Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 376 (M+1)⁺.

6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol

15 A una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N²-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina (260 mg, 0.69 mmol) en HBF₄ (5 mL) a 0 °C se añadió HNO₂ (96 mg, 1.4 mmol) en H₂O (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante toda la noche y a continuación se basificó con NaHCO₃ acuoso hasta obtener un pH = 6-7. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 377 (M+1)⁺.

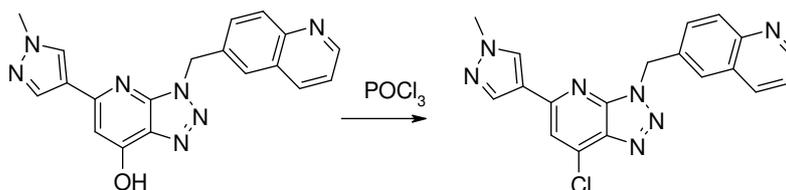
3-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol

20 A una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N²-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina (200 mg, 0.53 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (20 mg, 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H₂ durante 2 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (170 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 347 (M+1)⁺.

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-ol

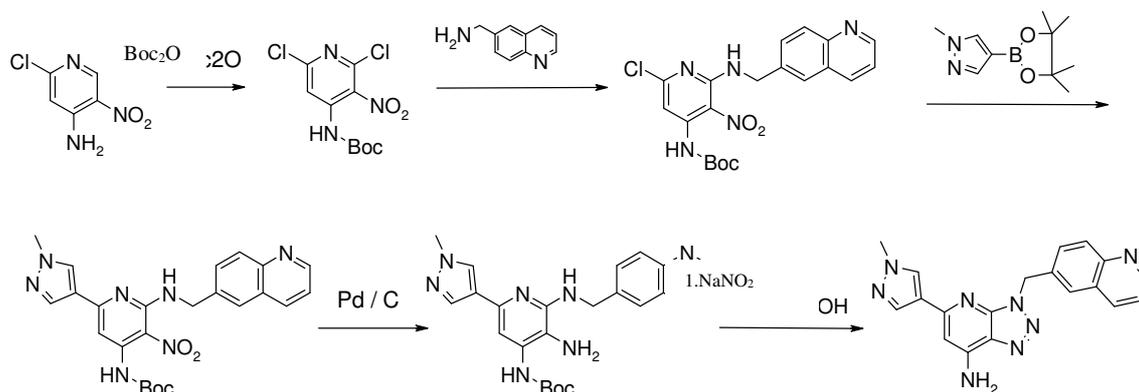
25 Se añadió 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol (170 mg, 0.49 mmol) a una solución de ácido acético (3 mL) y H₂O (3 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO₂ (69 mg, 10 mmol) en H₂O (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se basificó con NaOH acuoso al 30% hasta obtener un pH = 6-7 y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (120 mg). MS (m/z): 358 (M+1)⁺.

Compuesto de referencia 263: 6-((7-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina



35 Se disolvió 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-ol (120 mg, 0.336 mmol) en POCl₃ (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, esta se basificó con NaHCO₃ acuoso hasta obtener un pH = 7 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (25 mg). MS: 376 (M+1)⁺.

Compuesto de referencia 264: 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-amina



2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (832 mg, 4 mmol) en THF (10 mL) se añadieron DMAP (50 mg, 0.4 mmol) y (Boc)₂O (1.0 g, 4.6 mmol) en este orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con Pet/EtOAc = 50/1 para obtener el compuesto del título (1.20 g).

6-Cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino) piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

Una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.2 g, 3.9 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (616 mg, 3.9 mmol) en CH₃CN (15 mL) y Et₃N (1 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (1.60 g). MS (m/z): 430 (M+1)⁺.

6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino) piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una mezcla de 6-cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (860 mg, 2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (416 mg, 2 mmol) y Na₂CO₃ (424 mg, 4 mmol) en dioxano (20 mL) y H₂O (2 mL) en atmósfera de N₂ se añadió Pd(dppf)Cl₂ (163 mg, 0.2 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (950 mg). MS (m/z): 476 (M+1)⁺.

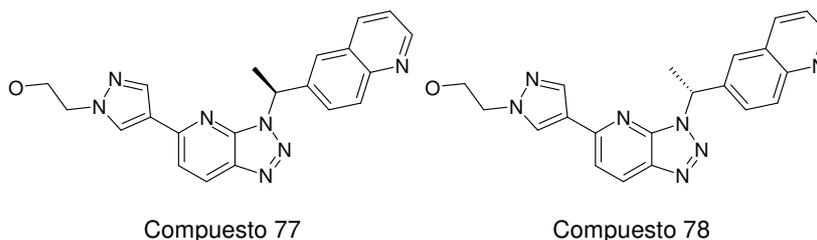
3-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino) piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (950 mg, 2 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (95 mg, 0.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H₂ durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (890 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 446 (M+1)⁺.

5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*] piridin-7-amina

Se añadió 3-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (890 mg, 2 mmol) a una solución de ácido acético (5 mL) y agua (5 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO₂ (300 mg, 4 mmol) en H₂O (0.5 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH al 30% hasta obtener un pH = 8. Se filtró la mezcla resultante para obtener un sólido. El sólido se trató con TFA (3 mL) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h más, antes de tratarlo con Na₂CO₃ acuoso para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (190 mg). MS: 358 (M+1)⁺.

Compuestos 77 y 78:



Compuesto 77

Compuesto 78

El Compuesto **332** racémico (4 mg) se resolvió por HPLC quiral para obtener los enantiómeros ópticamente puros Compuesto **77** (0.7 mg) y **78** (1.1 mg) (condiciones de HPLC: sistema Gilson, columna: Dichel IA 4.6 x 250 mm; fase

móvil: *n*-hexano/*i*-PrOH/ DEA = 70/ 30/ 0.1; velocidad de flujo: 1 mL/min; detector: UV 254 nm). El Compuesto **77** es el primero que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 386 (M+1)⁺. El Compuesto **78** es el segundo que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 386 (M+1)⁺.

Ejemplo 2: Inhibición de la actividad cinasa de c-Met empleando el ensayo Transcreeener FP

5 1. Reactivos

Kit de ensayo Transcreenen™ CINASA: Bellbrook Labs., 3003-10K;

Met humana recombinante: Invitrogen, PV3143;

Poli E4Y (sustrato): Sigma, P0275; 5 mg/mL, disuelto en H₂O;

tampón de ensayo: HEPES 67 mM, 0.013% de Triton X-100, MgCl₂ 27 mM, MnCl₂ 0.67 mM, DTT 1.25 mM, pH de 7.4;

10 ATP 10 mM: Invitrogene, PV3227;

EDTA 500 mM: Invitrogene, 15575-038;

placa Greiner negra de 96 pocillos: Greiner, 675076.

2. Preparación de la solución

15 Dilución del compuesto: diluir los artículos del estudio hasta 5 veces la concentración de ensayo empleando DMSO al 20%.

Preparar el patrón de enzima/sustrato: diluir c-Met humana recombinante y Poli E4Y en tampón de ensayo hasta obtener una concentración de 0.5 µg/mL para c-Met y de 62.5 µg/mL para Poli E4Y. La mezcla se mantiene en hielo hasta su uso;

Preparar el diluyente de ATP: diluir el patrón de ATP 10 mM hasta 25 µM con tampón de ensayo;

20 Preparar el diluyente de ADP: diluir el patrón de ATP 500 µM hasta 25 µM con tampón de ensayo;

Preparar el patrón de la curva estándar de ATP como se indica a continuación:

Columna	Diluyente de ADP (µL)	Diluyente de ATP (µL)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

3. Reacción enzimática: en una placa de reacción de 96 pocillos

Añadir 5 µL del artículo de estudio o 5 µL de DMSO al 20% o 5 µL de EDTA 500 mM;

25 Añadir 10 µL del patrón de enzima/sustrato;

ES 2 726 152 T3

Añadir 10 µL de diluyente de ATP para iniciar la reacción enzimática y mezclar en un agitador de placas;

Añadir 5 µL de DMSO al 20%, 10 µL de tampón de ensayo y 10 µL de patrón de la curva estándar de ATP en pocillos de curvas estándar;

Agitar suavemente a 28 °C durante 45 min.

5 4. Detener la reacción y detectar el ADP

Preparar la mezcla de detección: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, se añadieron indicador Alexa633, anticuerpo contra ADP y tampón de detención y detección a H₂O y se mezclaron completamente.

Preparar el control de indicador solo: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, se añadieron indicador Alexa633 de ADP y tampón de detención y detección a H₂O y se mezclaron completamente.

10 Preparar el control sin indicador: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, el tampón de detención y detección se diluyó con H₂O;

Añadir 25 µL de mezcla de detección, control de indicador solo y control sin indicador a los pocillos correspondientes, respectivamente;

La placa de reacción se agitó suavemente a 28 °C durante 1 h;

15 Se determinó la polarización de fluorescencia (FP, por sus siglas en inglés) con un TECAN F500. Longitud de onda de excitación: 610 nm, longitud de onda de emisión: 670 nm.

5. Análisis de los datos

$$\text{Inhibición} = \frac{[\text{ADP}] \text{ del pocillo de compuesto}}{[\text{ADP}] \text{ del pocillo de control positivo}} \times 100$$

Donde:

20 [ADP] del pocillo de compuesto representa la concentración de ADP del pocillo de compuesto.

[ADP] del pocillo de control positivo representa la concentración de ADP del pocillo de DMSO al 20%.

La conversión del valor de mP en concentración de ADP se basa en la fórmula que se determina mediante la curva estándar. La medición del valor de mP se hace siguiendo la sugerencia de las instrucciones proporcionadas por BellBrook Labs (www.bellbrooklabs.com).

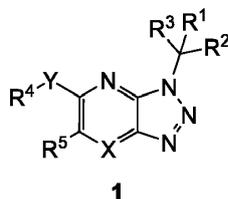
25 **CI₅₀: calculada empleando el software XL-Fit 2.0**

Los valores de CI₅₀ de los compuestos **77, 127, 128, 129, 332, 61, 62, 63, 65, 70, 72, 76, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 97, 102, 104, 111, 112, 113, 115, 117, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 150, 179, 180, 182, 189, 202, 214, 215, 235, 237, 245, 246, 253**, están comprendidos en el intervalo de 0.001 a menos de 0.1 µM.

30 Los valores de CI₅₀ de los compuestos **64, 66, 71, 73, 74, 78, 79, 80, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 105, 107, 108, 109, 110, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 138, 142, 143, 154, 181, 219, 234, 236, 241, 244, 247, 249, 261, 263, 273, 292**, están comprendidos entre 0.1 µM y menos de 1 µM.

REIVINDICACIONES

1. Al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde:

- 5 X es C(R⁶), Y se selecciona de -O-, -S-, y -N(R⁷)- o Y está ausente, y R¹ es heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con -NR¹³R¹⁴, y un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con heterociclo;
- 10 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquilo, o R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;
- 15 R⁴ se selecciona de halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto el halo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 20 cicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 25 heterocicloalcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 30 heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 35 heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 40 arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 45 heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 40 halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴;
- R⁵ se selecciona de hidrógeno, halo, OH, NH₂, CF₃, -CF₂H, alquilo, alqueno y alquino;
- R⁶ se selecciona de hidrógeno, -OH, -NH₂, -NHC(O)R¹¹, halo y alquilo;
- R⁷ se selecciona de hidrógeno y un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono;
- 45 cada n es independientemente 0, 1, o 2;

R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto el hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, o R¹³ y R¹⁴, con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterociclo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, hidroxilo y un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y además, opcionalmente, incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo heterociclo en el que el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan de -O-, -S-,

5

10 y -N(R¹⁵)-; y

R¹⁵ se selecciona de hidrógeno, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

2. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ se selecciona de hidrógeno y un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono.

15

3. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es hidrógeno.

4. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es -O-.

20

5. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es -S-.

6. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es -N(R⁷)-.

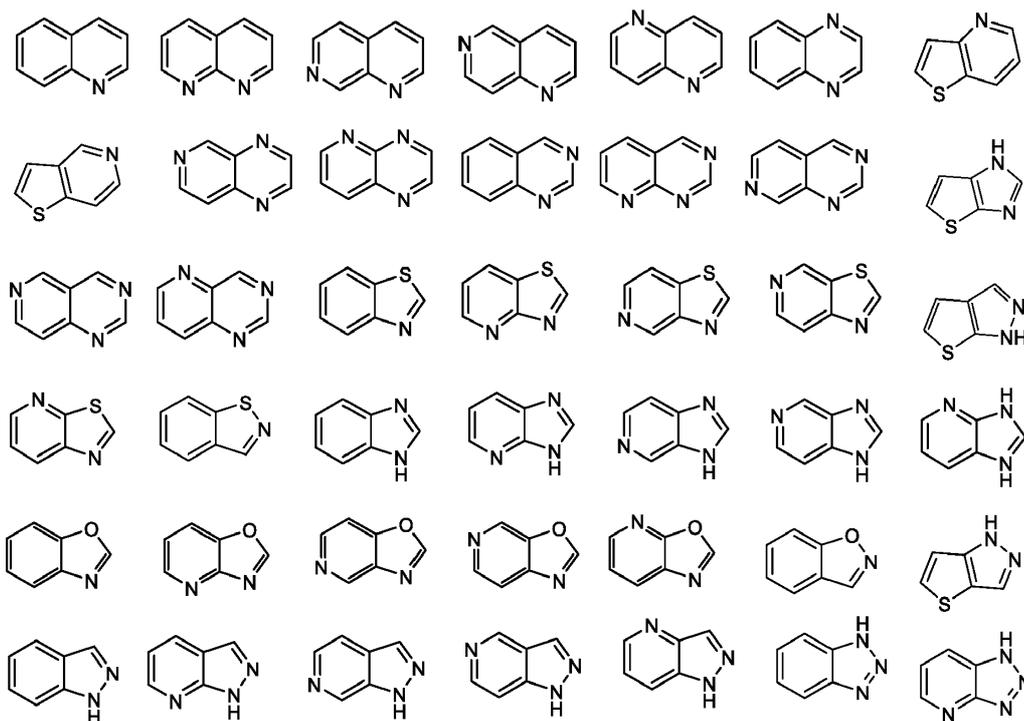
7. Al menos un compuesto de la reivindicación 5, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es hidrógeno o metilo.

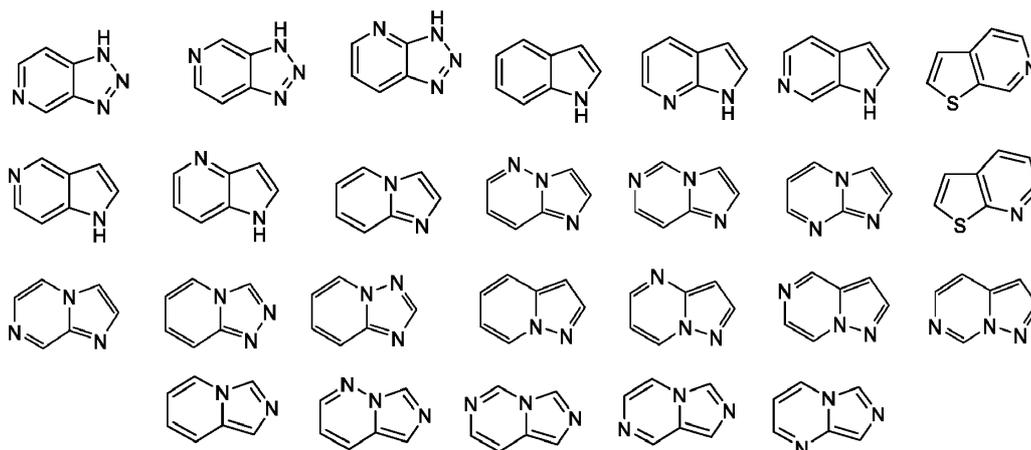
25

8. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y está ausente.

9. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R¹ es un sistema de anillo seleccionado de

30





5 en donde cada uno de dichos sistemas de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CF₃, -CF₂H, cicloalquilo, -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -CN, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹²,
 10 -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴ -NO₂, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹³R¹⁴, heterociclo, heteroarilo, arilo, alquenilo, alquinilo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con -NR¹³R¹⁴, y un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con heterociclo.

10. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es quinolin-6-ilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, y un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono sustituido con un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

11. Al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

12. Al menos un compuesto de la reivindicación 11, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R² y R³ son ambos hidrógeno.

13. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

25 un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,

30 un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,

heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,

35 heteroariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,

40 arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.

14. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R⁴ es heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de
- 5 un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,
- 10 un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹², y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.
- 15 15. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de
- 20 un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, un alcoxi lineal o ramificado, en donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, ciano, halo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹¹, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², y -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴,
- un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono,
- 25 heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, halo, hidroxilo, y un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, halo, ciano, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹¹, -NR¹³S(O)_nR¹², -NR¹³S(O)_nNR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹², -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -S(O)_nR¹² y -S(O)_nNR¹³R¹⁴.
16. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, que es:
- 2-(4-(3-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 30 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina;
- 4-(5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)morfolino;
- 6-((5-(1H-pirrol-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
- 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 ácido 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)acético;
- 2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)tieno[3,2-b]piridina;
- clorhidrato de 2-(4-(3-(tieno[3,2-b]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-(3-((1-(etoximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 6-((5-(6-metoxipiridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
- 40 2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)tieno[3,2-c]piridina;
- 6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol;
- 2-(4-(3-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-(3-(tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
- 45 N-metil-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina;

- (S)-2-(4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 (R)-2-(4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 6-((5-(6-metilpiridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1H-pirazol-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 5 6-((5-(1H-pirazol-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 N-(2-metoxietil)-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina;
 N-metil-5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)picolinamida;
 N-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(3-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
 10 2-(4-(3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 6-((5-(tiofen-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(3-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 N-(5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)metanosulfonamida;
 N-(5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)acetamida;
 15 N-metil-3-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina;
 6-((5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 20 6-((5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 acetato de 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil;
 6-((5-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 1-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 6-((5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 25 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)thiophene-2-carbonitrilo;
 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)picolinonitrilo;
 (5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metanol;
 N,N-dimetil-1-(5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metanamina;
 2-(4-(3-((1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 30 6-((5-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-imidazol-1-il)etanol;
 N-(2-metoxietil)-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-amina;
 3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 35 3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-5-(3-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 2-(4-(3-(1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 3-((1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina

- N-(5-(3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piridin-2-il)acetamida;
 3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo;
 6-((5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 5 2-(4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol;
 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 6-(1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)ciclopropil)quinolona;
 2-(4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 10 2-(4-(3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 3-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)tieno[2,3-b]piridina;
 2-(4-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 7-fluoro-6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 clorhidrato de 2-(4-(3-((7-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 15 5-fluoro-6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 clorhidrato de 2-(4-(3-((5-fluoroquinolin-6-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 6-((5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 20 2-(4-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metil)-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 2-(4-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 25 2-(4-(3-(tiazolo[5,4-b]piridin-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)tiazolo[5,4-b]piridina;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;
 30 6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 6-((5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 2-(4-(3-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 35 2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)tiazolo[5,4-b]piridina;
 6-((5-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;

- N-(3-clorofenil)-3-(tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(4-clorofenil)-3-(tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(4-metoxipiridin-2-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 5 N-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(6-metilpiridin-2-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(5-metilpiridin-3-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 10 6-((5-(1H-imidazol-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 4-((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)picolinonitrilo;
 (1R,2R)-2-((2-((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)piridin-4-il)amino)ciclopentanol;
 4-metoxi-N-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)bencenosulfonamida;
 N-(4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 15 N-(5-metoxipiridin-2-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(2-metilpiridin-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(piridin-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(piridin-3-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 (1R,2R)-2-((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)ciclopentanol;
 20 (1S,2R)-2-((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)ciclopentanol;
 (1R,2S)-2-((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)ciclopentanol;
 5-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina;
 (1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-4-il)metanol;
 1-(3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)pyrrolidin-3-ol;
 25 1-(((3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)amino)metil)ciclohexanol;
 6-((5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 3-(quinolin-6-ilmetil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina;
 N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)acetamida;
 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-ol;
 30 6-((7-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolona;
 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-amina;
 2-(4-(3-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-1,5-naftiridina;
 2-((5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-1,5-naftiridina;
 35 2-(4-(3-((1,5-naftiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol; o
 2-(4-(3-(1-(quinolin-6-il)etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol.

17. Una composición que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer.