SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041595- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 11:29:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 702

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 11-41595

54. **TÍTULO** AMINOTRIAZOLOPIRIDINAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CINASA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 471/04

71. **SOLICITANTE** SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.

DOMICILIO SAN DIEGO, CALIFORNIA, E.U.A.

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 05 ABR. 2011

CR 04-2011
No. Exp

(FORMA P-10)

PET

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-041595- -00000-0000

Fecha: 2011-04-05 11:29:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 702

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capitulo I [X] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC** Dirección: 4550 Towne Centre Court Nacionalidad o domicilio: San Diego, Estado de California, E.U.A.	**IDENTIFICACIÓN** C.C [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE** Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67 E-mail info@castillograu.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C [X] NIT [ ] C.E. [ ] OTRO [ ] Cual _____ Número 79.397.879 de Bogotá TP 68.995 del C.S.J.
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Ver Listado Anexo Dirección Nacionalidad o Domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/005020 Fecha : 08/09/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/027500 A1 Fecha: 11/03/2010

6 Titulo (54) **AMINOTRIAZOLOPIRIDINAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CINASA**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

8 Prioridad Si [X] No [ ]	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	E.U.A.	08.09.2008 - 31.07.2009	61/095,217 - 61/230,479

9 Comprobante de pago N°: _____ Fecha: _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA**

12 **Solicito la concesión de patente,**

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA:

C.C. ~~79'397.879~~ de Bogotá T.P. 68.995 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

INVENTORES

Sogole Bahmanyar
Dirección: 4738 Caminito Lapiz,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

R.J. Bates
Dirección : 602 North Cleveland Street, #2,
Domicilio : Oceanside, California – E.U.A.

Kate Blease
Dirección : 9715 Caminito Mojado,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Andrew Antony Calabrese
Dirección : 7916 Avenida Navidad, Apt. 151,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Thomas Oran Daniel
Dirección : P.O. Box 927929,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Mercedes Delgado
Dirección : 7842 Embry Point,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Jan Elsner
Dirección : 7564 Charmant Dr.
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Paul Erdman
Dirección: 8570 Ivory Coast Drive,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Bruce Fahr
Dirección : 3461 Overpark,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Gregory Ferguson
Dirección : 11218 Linares Street,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Branden Lee
Dirección : 1739 Edgefield Lane
Domicilio : Encinitas, California – E.U.A.

Lisa Nadolny
Dirección : 2714 Ariane Drive # 13,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Garrick Packard
Dirección : 4485 Vision Drive, # 6,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Patrick Papa
Dirección : 5320 Forecastle CT.,
Domicilio : Carlsbad, California – E.U.A

Veronique Plantevin-Krenitsky
Dirección: 11045 Alonda Court,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Jennifer Riggs
Dirección : 2136 Wales Drive,
Domicilio : Cardiff, California – E.U.A.

Patricia Rohane
Dirección : 8 Casper Court
Domicilio : Florham Park, California – E.U.A.

Sabita Sankar
Dirección : 12710 Legacy Road,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

John Sapienza
Dirección : 1654 Ridge Rock Ct.
Domicilio : Chula Vista, California – E.U.A.

Yoshitaka Satoh
Dirección : Cloudcroft Dr.,
Domicilio : Poway, California – E.U.A.

Victor Sloan
Dirección : 34 Stirrup Lane
Domicilio : Fkemington, New Jersey – E.U.A.

Randall Stevens,
Dirección : 1440 Prospect Avenue,
Domicilio : Plainfield, New Jersey – E.U.A

Lida Tehrani
Dirección: 11471 Caminito Garcia,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Jayashree Tikhe
Dirección : 405 Shorepointe Way,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Eduardo Torres
Dirección : 1855 49th Street,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Andrew Wallace
Dirección : 12205 Carmel Vista Road # 243
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Brandon Wade Whitefield
Dirección :6406 Friars Rd., #335
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Jingling Zhao
Dirección : 8323 Bryn Glen Way,
Domicilio : San Diego, California – E.U.A.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

■ **Patente de Invención** ☐ **Patente modelo de utilidad** ☐ **PCT**

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/095.217; 61/230,479 (32) Fecha 08.09.2008; 31.07.2009	(72) Interventor (es) Sogole BAHMANYAR – R.J. BATES – Kate BLEASE – Andrew Antony CLABRESE – Thomas Oran DANIEL – Mercedes DELGADO – Jan ELSNER – Paul ERDMAN – Bruce FAHR – Gregory FERGUSON – Branden LEE – Lisa NADOLNY – Garrick PACKARD – Patrick PAPA – Veronique PLANTEVIN-KRENITSKY – Jennifer RIGGS – Patricia ROHANE – Sabita SANKAR – John SAPIENZA – Yoshitaka SATOH – Victor SLOAN – Randall STEVENS – Lida TEHRANI – Jayashree TIKHE – Eduardo TORRES – Andrew WALLACE – Brandon Wade WHITEFIELD – Jingling ZHAO.
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

(54) Título

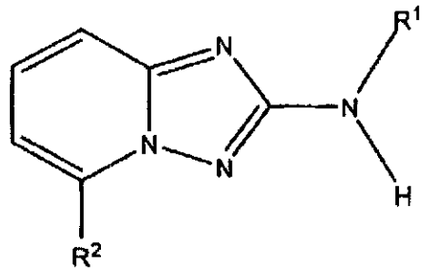
AMINOTRIAZOLOPIRIDINAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CINASA

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud ***Fecha: 08/09/2009*** ***No. de solicitud PCT: PCT/US2009/005020***	(87) Publicación internacional Fecha ***Fecha 11/03/2010*** No. Publicación ***WO2010/027500 A1***

Resumen reivindicación (es):

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^2 es un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NHC(=O)R^3$, $-(CH_2)_{0-2}CR^6(OR^3)R^4$, o un heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado de azetidinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazin-2-onilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, isoxazolilo, imidazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolilo, bencisoxazolilo, benzo[d]oxazolilo, isoindolin-1-onilo, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridilo, isoquinolinilo, o

quinolilo; ó R^2 es piridilo, siempre que R^1 no sea (2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-4-ilo;

R^3 y R^4 son en cada caso independientemente -H, un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, u arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo substituido o no substituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^6 es -H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, o junto con R^4 y los átomos a los cuales los mismos se anexan forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;
siempre que el compuesto no sea la N^5-ciclopentil-N^2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0030309

Bogotá D.C., Abril 04 de 2011 - 14:34:07

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	378743724	04/04/2011	6.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
*****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041595- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 11:29:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 702

9

AMINOTRIAZOLOPIRIDINAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CINASA

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional norteamericana No. 61/095,217, presentada el 8 de septiembre del 2008, y la solicitud provisional norteamericana No. 61/230,479, presentada el 31 de julio del 2009, los contenidos completos de las cuales se incorporan aquí como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente ciertos compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de uno o más de tales compuestos y métodos para tratar o prevenir el cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones metabólicas y condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una cinasa o una ruta de cinasa, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de heteroarilo a un sujeto en necesidad del mismo.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La conexión entre la fosforilación de proteína anormal y la causa o consecuencia de padecimientos, ha sido conocida por más de 20 años. De acuerdo con esto, las proteínas cinasas se han vuelto un grupo muy importante de objetivos farmacéuticos. *Ver* Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de la proteína cinasa se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de padecimientos, tales como cáncer y padecimientos inflamatorios crónicos, incluyendo la diabetes y apoplejía o

accidente cerebrovascular. *Ver* Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

Las proteínas cinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteína y juega un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas cinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína objetivo. Las proteínas cinasas están involucradas en rutas de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero no limitadas a, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis, inflamación, y angiogénesis. Las disfunciones de señalización celular han sido asociadas con muchos padecimientos, los más caracterizados de los cuales incluyen inflamación, cáncer y diabetes. La regulación de la transducción de señales mediante las citocinas y la asociación de moléculas de señal con protooncongenes y genes supresores de tumores han sido bien documentadas. De manera similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y condiciones relacionadas, y niveles desregulados de proteínas cinasas. *Ver, por ejemplo,* Sridhar *et al. Pharmaceutical Research,* 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las condiciones relacionadas con las mismas también han sido asociadas con la regulación de las proteínas cinasas. Park *et al. Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

Las proteínas cinasas se pueden dividir en amplios grupos en base a la identidad del(los) aminoácido(s) que los mismos tengan como objetivo (serina/treonina, tirosina, lisina, e histidina). Por ejemplo, las tirosina cinasas incluyen tirosina cinasas receptoras (RTKs), tales como la

familia cinasa src. También existen proteínas cinasas específicas duales que se centran tanto en la tirosina como la serina/treonina, tal como las cinasas dependientes de la ciclina (CDKs) y proteínas cinasas activadas con mitógenos (MAPKs).

Debido a que las proteínas cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular, y supervivencia celular, las mismas son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para varios estados de padecimientos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y angiogénesis, en los cuales las proteínas cinasas juegan un papel esencial son procesos celulares asociados con numerosas condiciones de padecimientos tales como pero no limitadas a cáncer, padecimientos inflamatorios, angiogénesis anormal y padecimientos relacionados con los mismos, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad, y dolor.

Uno de los eventos clave en la ruta de señalización después de la activación de mastocitos es la activación de la tirosina cinasa Syk. Los mastocitos juegan un papel crítico en el asma y enfermedades alérgicas liberando mediadores pro-inflamatorios y citocinas. La agregación mediada por antígenos de FcεRI, el receptor de alta afinidad para IgE, da como resultado la activación de mastocitos. Esto acciona una serie de eventos de señalización que dan como resultado la liberación de mediadores, incluyendo la histamina, proteasas, leucotrienos y citocinas. Estos mediadores causan una permeabilidad vascular incrementada, producción de mucosidad, bronconstricción, degradación e inflamación de tejidos, que por consiguiente juegan papeles clave en la etiología y

síntomas del asma y desórdenes alérgicos. La cinasa Syk actúa como un iniciador central de toda la subsecuente señalización que lleva a una liberación mediadora. El papel crítico de la cinasa Syk en la ruta de señalización se demostró por la inhibición completa de liberación mediadora mediante una proteína que contiene los dominios SH2 de cinasa Syk que funciona como un inhibidor de cinasa Syk (J. A. Taylor *et al.*, *Molec. and Cell Biol.*, 15: 4149-4157 (1995). Además, un agrupamiento directo de Syk, introducido en una línea de mastocitos como parte de una proteína de transmembrana quimérica, se encontró ser suficiente para estimular los eventos que llevan a una liberación mediadora normalmente inducida por el agrupamiento de FcεRI (V. M. Rivera *et al.*, *Molec. and Cell Biol.*, 15: 1582-1590 (1995).

La activación y actividad de la cinasa Syk se requiere para una liberación mediada por FcεRI de mediadores de mastocitos. Por lo tanto, los agentes que bloquean la actividad de la cinasa Syk actúan para bloquear la liberación de mediadores alérgicos y pro-inflamatorios y citocinas. Estos agentes tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o del adulto (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, conjuntivitis, psoriasis, escleroderma, urticaria, dermatitis y rinitis alérgica.

Además de los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas incluyendo las células B, donde se cree que la misma juega un papel esencial en las señales de transducción requeridas para la transición de células B

inmaduras en células B maduras de recirculación (M. Turner *et al., Immunology Today,* 21: 148 (2000). Se reporta que las células B juegan un papel importante en algunas condiciones inflamatorias tales como lupus (O. T. Chan *et al., Immunological Rev,* 169: 107-121 (1999) y artritis reumatoide (A. Gause *et al, Biodrugs,* 15(2): 73-79 (2001).

También se reportó que Syk es un elemento de la cascada de señalización en fibrillas beta-amiloideas y priones que llevan a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs *et al., J. Neurosci.,* 19: 928-939 (1999). Además, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por consiguiente el Compuesto de Heteroarilo potencialmente podría ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y padecimientos neuro-inflamatorios relacionados. Otro reporte (Y. Kuno *et al., Blood,* 97, 1050-1055 (2001) demuestra que Syk juega un papel importante en el avance maligno. Se encontró que una proteína de fusión TEL-Syk transforma células hematopoyéticas que sugieren un papel en la patogénesis de malignidades hematopoyéticas. Por lo tanto el Compuesto de Heteroarilo es útil en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres.

Otras proteínas tirosina cinasas involucradas en malignidades hematológicas incluyen ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGFβR, PDGFaR, JAK2, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3, y FRK. Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas que consiste de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAKs juegan un papel crítico en la señalización de la citocina. Los substratos corriente abajo de la familia JAK de cinasas incluyen las proteínas del transductor de señales y activador de transcripción (STAT). La señalización JAK/STAT ha estado

implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, padecimientos autoinmunes tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemia y linfomas (para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta JAK/STAT ver Frank, *Mol. Med.* 5, 432:456 (1999), y Seidel *et al.*, *Oncogene* 19, 2645-2656 (2000). JAK2 es un objetivo bien validado con fuerte potencial en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas (MPDs), que incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílica y padecimiento sistémico de los mastocitos o mastocitosis.

La tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también es conocida como FLK-2 (cinasa 2 de hígado fetal) y STK-I (cinasa I de células madre), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La cinasa receptora FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas, y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy altos en las células de más de 80% de los pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también se puede encontrar en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis de blastocitos o hemoblastos linfoides. Se ha reportado que la cinasa FLT3 se muta en el 30% de leucemia mieloide o mielógena aguda (AML) y en un subconjunto de

leucemia linfoblástica aguda (ALL) también (Gilliland *et al.*, *Blood* 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones de activación más comunes en FLT3 son duplicaciones tándem internas dentro de la región de yuxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, inserciones, o eliminaciones en el dominio cinasa son menos comunes. Algunas de estas cinasas FLT3 mutantes son constitutivamente activas. Las mutaciones FLT3 se han asociado con una pobre prognosis (Malempati *et al.*, *Blood*, 104, 11 (2004). Más de una docena de inhibidores FLT3 conocidos se están desarrollando y algunos han mostrado prometedores efectos clínicos contra AML (Levis *et al Int. J. Hematol.*, 52, 100-107 (2005). Se ha reportado que algunos inhibidores FLT3 de moléculas pequeñas son efectivos en la inducción de la apoptosis en líneas celulares con mutaciones por la activación FLT3 y prolongando la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de la médula ósea (Levis *et al, Blood*, 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al, Cancer Cell*, 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al, Cancer Cell*, 1, 433-443 (2002); Yee *et al, Blood*, 100, 2941-2949 (2002).

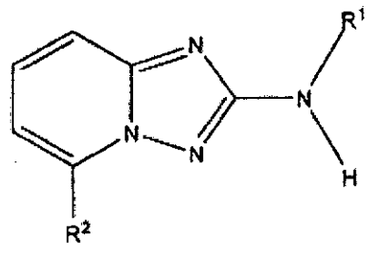
La elucidación de la intrincación de las rutas de proteína cinasa y la complejidad de la relación e interacción en el seno de y entre las diversas proteínas cinasas y rutas de cinasa destaca la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína cinasa que tienen actividad benéfica en múltiples cinasas o múltiples rutas de cinasa. De acuerdo con esto, permanece la necesidad de nuevos moduladores de cinasa.

La referencia bibliográfica o identificación de

cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no se interpretara como una admisión de que la referencia es la técnica previa a la presente solicitud.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente Compuestos de Heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 y R^2 son como se definen en la presente.

En un aspecto, se proporcionan en la presente Compuestos de Heteroarilo mostrados en la Tabla de la presente descripción y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, o profármacos de los mismos.

En un aspecto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente o sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco de las mismas, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, parenteral, vía mucosa o mucosal, transdérmica o tópica.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, padecimientos neurodegenerativos, padecimientos neuroinflamatorios, padecimientos cardiovasculares, y condiciones metabólicas, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco de las mismas, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos incluyen además la administración de ingredientes terapéuticos que se describen en la presente.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato, o profármaco del mismo.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato, o profármaco del mismo.

Las presentes modalidades se pueden entender más completamente con referencia a la descripción detallada y

ejemplos, que se pretende ejemplifiquen modalidades no limitativas.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 DEFINICIONES

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico, de cadena recta o ramificado, saturado, parcialmente saturado, o insaturado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas modalidades, de 1 a 6, 1 a 4, ó 2 a 6 ó átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados incluyen: isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, $CH{=}CH(CH_3)$, $-CH{=}C(CH_3)_2$, $-C(CH_3){=}CH_2$, $-C(CH_3){=}CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3){=}CH_2$, $-C{\equiv}CH$, $-C{\equiv}CH(CH_3)$, $-C{\equiv}C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C{\equiv}CH$, $-CH_2C{\equiv}C(CH_3)$ y $-CH_2C{\equiv}C(CH_7CH_3)$, entre otros. Un grupo alquilo se puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado, de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un anillo cíclico o múltiples anillos condensados o que forman puentes los cuales opcionalmente se pueden sustituir con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras modalidades el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6, ó de 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a manera

de ejemplo, estructuras de anillo simples tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillo múltiples o puenteadas tales como adamantilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo se puede sustituir o no sustituir. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a manera de ejemplo, ciclohexanona y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 ó incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillo aromático-alifático (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos de anillo, y en otros de 6 a 9 ó incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen

oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillo del heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen pero no están limitados a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (*por ejemplo*, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]-imidazolilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo ó 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también mencionado como heteroarilo) o no aromático en el cual uno a cuatro átomos de carbono de anillo se reemplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste de O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros de tales grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, ó 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclilos también se pueden unir a otros grupos en cualquier átomo de anillo (*es decir*, en cualquier átomo de

carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocíclico puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, que incluyen aquéllos que comprenden grupos fusionados, aromáticos y no aromáticos, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillo policíclico puenteados que contiene un heteroátomo tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, grupos aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (*por ejemplo*, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo,

dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (*por ejemplo*, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo ó 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo ó 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (*es decir*, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos, representativos, pueden estar mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero no limitados a, grupos piridilo o morfolinilo, los cuales son 2-, 3-, 4-, 5-, ó 6-sustituidos, o disustituidos con varios sustituyentes tales

como los listados más abajo.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde el alquilo y el arilo se definen anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o ambas de las porciones alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen pero no están limitados a grupos bencilo y fenetilo y grupos fusionados (cicloalquilarilo)alquilo tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde el alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden sustituirse en el alquilo, el heterociclilo, o ambas de las porciones alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen pero no están limitados a 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il-metilo, furan-3-il-metilo, pirdin-3-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-etilo, e indol-2-il-propilo.

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

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo que se describe en la presente, sustituido con uno o más grupos hidroxi.

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

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

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

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula NH-alquilo o $-N(alquilo)_2$, en donde cada alquilo es

independientemente como se define anteriormente.

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

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

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: $-NHC(O)(R^{\#})$ ó $-N(alquilo)C(O)(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definen anteriormente.

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ ó $-N(alquilo)SO_2(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ se definen anteriormente.

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

En una modalidad, cuando los grupos descritos en la presente se dice que son "sustituidos", los mismos pueden sustituirse con cualquier sustituyente o sustituyentes apropaidos. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son aquéllos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades dadas a conocer en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil-amina; alcoxiamina;

aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, el cual puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o a heterociclilo, el cual puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo) ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclil-alcoxi.

Cuando se utiliza en la presente, el término "Compuesto de Heteroarilo" se refiere a compuestos de la fórmula (I) así como a modalidades adicionales provistas en la presente. En una modalidad, un "Compuesto de Heteroarilo" es un compuesto establecido en la Tabla 1. El término "Compuesto de Heteroarilo" incluye sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, o profármacos de los compuestos provistos en la presente.

Cuando se utiliza en la presente, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo un ácido y base inorgánicos y un ácido y base orgánicos. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables, adecuadas, de los Compuestos de

Heteroarilo incluyen, pero no están limitados a sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecüados incluyen, pero no están limitados a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzóico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furóico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y ácido p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos, específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas por consiguiente incluyen sales de clorhidrato y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) ó *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Cuando se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "solvato" significa un Compuesto de Heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvato unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En algunas modalidades, el solvato es un hidrato. Cuando se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra

manera, el término "hidrato" significa un Compuesto de Heteroarilo, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Cuando se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "profármaco" significa un derivado del Compuesto de Heteroarilo que se puede hidrolizar, oxidar o de otra manera hacer reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un Compuesto de Heteroarilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados y metabolitos de un Compuesto de Heteroarilo que incluyen porciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas modalidades, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo más bajos del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato convenientemente se forman esterificando cualquiera de las porciones de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos típicamente se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6th ed. (Donald J. Abraham *ed.*, 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard *ed.*, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Cuando se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un

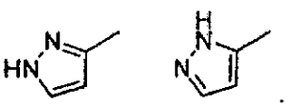
Compuesto de Heteroarilo que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral sustancialmente estará libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales sustancialmente estará libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro, típico, comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los Compuestos de Heteroarilo pueden tener centros quirales y se pueden presentar como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. La totalidad de tales formas isoméricas se incluyen dentro de las modalidades dadas a conocer en la presente, incluyen las mezclas de las mismas.

El uso de formas estereoméricamente puras de tales Compuestos de Heteroarilo, así como el uso de mezclas de esas formas se abarcan por las modalidades dadas a conocer en la presente. Por ejemplo, pueden utilizarse mezclas que comprendan cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un Compuesto de Heteroarilo particular en los

métodos y composiciones dados a conoces en la presente. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse utilizando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. *Ver, por ejemplo,* Jacques, J., *et al., Enantiómeros, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al., Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También deberá observarse que los Compuestos de Heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se aíslan ya sea como el isómero E o Z. En otras modalidades, los Compuestos de Heteroarilo son una mezcla de los isómeros E y Z.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se mencionan entre sí como tautómeros;



Como se entiende fácilmente por un experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras

estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

También deberá notarse que los Compuestos de Heteroarilo pueden contener proporciones poco naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radio-etiquetarse con isotopos radioactivos, tales como por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre 35 (^{35}S), o carbono 14 (^{14}C), o pueden enriquecerse isotópicamente, tales como con deuterio (^{2}H), carbono 13 (^{13}C), o nitrógeno 15 (^{15}N). Como se utiliza en la presente, un "isotopólogo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecida" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural del átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radioetiquetados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos para cáncer e inflamación, agentes reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para diagnóstico por imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones de los Compuestos de Heteroarilo que se describen en la presente, sean radioactivos o no, se abarquen dentro del alcance de las modalidades provistas en la presente. En algunas modalidades, se proporcionan

isotopólogos de los Compuestos de Heteroarilo, por ejemplo, los isotopólogos son Compuestos de Heteroarilo enriquecidos con deuterio, carbono 13, o nitrógeno 15.

"Tratamiento" como se utiliza en la presente, significa un alivio, por completo o en parte, de los síntomas asociados con un enfermedad o padecimiento, o el retardo, o interrupción del avance posterior o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis del padecimiento o enfermedad en un sujeto en riesgo de desarrollar el padecimiento o enfermedad.

El término "cantidad efectiva" en relación con un Compuesto de Heteroarilo puede significar una cantidad capaz de aliviar, por completo o en parte, síntomas asociados con un enfermedad o padecimiento, o retardar o interrumpir el avance posterior o empeoramiento de esos síntomas, o de prevenir o proporcionar una profilaxis para el padecimiento o enfermedad en un sujeto que tenga o esté en riesgo de desarrollar un padecimiento descrito en la presente, tal como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer, condiciones metabólicas o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una cinasa o ruta de cinasa, en una modalidad, la ruta Syk, FLT-3 JAK1 y/o JAK2. En una modalidad una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas modalidades, la cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo inhibe la cinasa en una célula al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ó 99%, en comparación con la actividad de la cinasa en un célula no tratada. La cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo, por ejemplo, en una composición farmacéutica

puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración tanto oral como parenteral.

Un "inhibidor de cinasa" dentro del presente contexto es un compuesto que a una concentración de 10 µM inhiba la capacidad de fosforilación de la enzima cinasa aproximadamente al 50% o más del 50%, como se determina mediante los ensayos con enzima HTRF que se describen en la presente. En algunas modalidades, la cinasa es la cinasa Syk, en otras la cinasa es Syk, FLT3, JAK1, y/o JAK2.

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

La familia FcαR incluye el receptor Ig polimérico involucrado en el transporte epitelial de IgA/IgM, el receptor RcαRI específico micloide (también llamado CD89), el Fcα/µR y al menos dos receptores IgA alternativos (para una revisión reciente ver Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol, publicación electrónica avanzada). El FcαRI se expresa en neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y células de Kupfer. El FcαRI incluye una cadena alfa y el homodímero FcR gamma que lleva una porción de activación (ITAM) en el dominio citoplásmico y fosforila la cinasa Syk.

La familia FcεRI incluye dos tipos, designados FcεRI y

FcεRII (también conocidos como CD23). El FcεRI es un receptor de alta afinidad encontrado en células mastocitas, basófilas y eosinófilas que sujeta o ancla la IgE monomérica a la superficie celular. El FcεRI posee una cadena alfa, una cadena beta y el homodímero de cadena gamma discutidos anteriormente. El FcεRII es un receptor de baja afinidad expresado en fagocitos mononucleares, linfocitos B, eosinófilos y plaquetas. El FcεRII comprende una sola cadena de polipéptidos y no incluye el homodímero de cadena gamma.

La familia FcγR incluye tres tipos, designados FcγRI (también conocido como CD64), FcγRII (también conocido como CD32) y FcγRIII (también conocido como CD16). El FcγRI es un receptor de alta afinidad encontrado en células de mastocitos, basófilos, mononucleares, neutrófilos, eosinófilos, deudríticos y fagocitos que ancla la IgG no monomérica a la superficie celular. El FcγRI incluye una cadena alfa y el dímero de cadena gamma compartido por FcαRI y FcεRI.

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

El FcγRIII es de una baja afinidad, expresado en células NK (células asesinas naturales), eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. El mismo comprende una cadena alfa y el homodímero gamma compartido por FcαRI, FcεRI y FcγRI.

El "enfermedad proliferativa celular" se refiere a una enfermedad caracterizada por una proliferación anormal de células. Una enfermedad proliferativa no implica ninguna limitación con respecto a la velocidad o frecuencia de

crecimiento celular, aunque simplemente indica la pérdida de controles normales que afectan el crecimiento y división celular. Por consiguiente, en algunas modalidades, las células de una enfermedad proliferativa pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales aunque no respondan a señales que limiten tal crecimiento. En el marco del "enfermedad proliferativo celular" está el neoplasma o tumor, el cual es un crecimiento anormal de tejido. Cáncer se refiere a cualquiera de los diversos neoplasmas malignos caracterizados por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o convertirse en metástasis en nuevos sitios de colonización.

"Neoplasma hematopoyético" se refiere a una enfermedad por células proliferativas que surge de células del linaje hematopoyético. Generalmente, la hematopoyesis es el proceso fisiológico mediante el cual las células no diferenciadas o células madre se convierten en diversas células encontradas en la sangre periférica. En la fase inicial de desarrollo, las células madre hematopoyéticas, típicamente encontradas en la médula ósea, padecen una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que se consignan a dos principales rutas de desarrollo: el linaje linfoide y el linaje mieloide. Las células progenitoras consignadas del linaje mieloide se diferencian en tres principales sub-ramificaciones comprendidas de las rutas de desarrollo de eritrocitos, megacariocitos y granulocitos/monocitos. Una ruta adicional lleva a la formación de células dendríticas, las cuales están involucradas en la presentación de antígenos. El linaje de

eritrocitos da lugar a glóbulos rojos mientras que el linaje de megacariocitos da lugar a plaquetas sanguíneas o trombocitos. Las células consignadas del linaje de granulocitos/monocitos se dividen en rutas de desarrollo de granulocitos o monocitos, la primera ruta lleva a la formación de neutrófilos, eosinófilos, y basófilos y la última ruta da origen a monocitos y macrófagos de la sangre.

"Neoplasma linfoide" se refiere a un enfermedad proliferativo que involucra células del linaje linfoide de la hematopoyesis. Los neoplasmas linfoides pueden provenir de células madre hematopoyéticas así como de células progenitoras consignadas, linfoides, células precursoras, y células terminalmente diferenciadas. Estos neoplasmas se pueden subdividir en base a los atributos fenotípicos de las células anómalas o el estado diferenciado a partir del cual provienen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otros, neoplasmas de células B, neoplasmas de células T, neoplasmas de células NK, y linfoma de Hodgkin.

El "neoplasma mieloide" se refiere a una enfermedad de por células proliferativas del linaje mieloide de hematopoyesis. Los neoplasmas pueden provenir de células madre hematopoyéticas, células progenitoras, consignadas, mieloides, células precursoras, y células terminalmente diferenciadas. Los neoplasmas mieloides se pueden subdividir en base a los atributos fenotípicos de las células anómalas o el estado diferenciado a partir del cual provienen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen entre otros, padecimientos mieloproliferativos, padecimientos mielodisplásticos/ mieloproliferativos, síndromes mielodisplásticos, leucemia mieloide aguda, y leucemia

bifenotípica aguda.

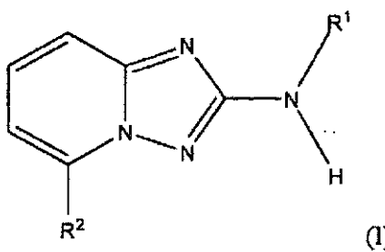
El "tumor viralmente mediado" se refiere a un neoplasma o tumor asociado con infección viral o una actividad de un producto viralmente codificado. El neoplasma puede surgir de la presencia de un virus latente integrado en el genoma celular o surgir de la actividad de un producto de gen asociado viralmente. La infección con el virus no necesariamente se correlaciona de manera estrecha tarde o temprano con la formación de tumores ya que los períodos de incubación se pueden extender de meses hasta años antes del desarrollo de uno fenotipo tumoral. Debido a que en algunas modalidades, los tratamientos de la presente están dirigidos al uso de Compuestos de Heteroarilo inhibidores de Syk, los tumores viralmente asociados, aplicables, son aquéllos en los cuales la modulación viral de la actividad Syk está correlacionada con una proliferación de células anómalas. Cualquier virus, incluyendo los virus de ARN y ADN y virus que residan de manera episomal o se integren en el genoma celular, en el cual la activación de Syk es una consecuencia de una infección por virus se puede tratar específicamente utilizando los métodos de la presente.

La "metástasis tumoral" se refiere a la capacidad de las células tumorales de migrar desde el sitio tumoral original y colonizarse en otros tejidos. Los tumores formados de células que se han dispersado, se mencionan como "tumores secundarios" y contienen células que son similares a las del tumor "primario" original. Los tumores metastáticos típicamente se forman por la migración de células tumorales desde el sitio tumoral original a través de la sangre y sistema linfático a otros tejidos.

Los términos "paciente" y "sujeto" incluyen un animal, que incluye, pero no limitado a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobayo. En una modalidad el sujeto es un mamífero, en otra un humano. En ciertas modalidades, un paciente o sujeto "en necesidad del mismo" es un paciente o sujeto que tiene un cierto padecimiento o enfermedad o en riesgo de tener un padecimiento o enfermedad.

4.2 COMPUESTOS DE HETEROARILO

En la presente se proporcionan Compuestos de Heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

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

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^2 es un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NHC(=O)R^3$, $-(CH_2)_{0-2}CR^6(OR^3)R^4$, o un heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado de azetidinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazin-2-onilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, isoxazolilo, imidazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolilo,

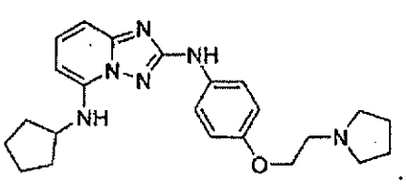
bencisoxazolilo, benzo[d]oxazolilo, isoindolin-1-onilo, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridilo, isoquinolinilo, o quinolilo; ó R^2 es piridilo, siempre que R^1 no sea (2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-4-ilo;

R^3 y R^4 son en cada caso independientemente -H, un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, u arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo substituido o no substituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^6 es -H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, o junto con R^4 y los átomos a los cuales los mismos se anexan forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

siempre que el compuesto no sea la N^5-ciclopentil-N^2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina, mostrada abajo:



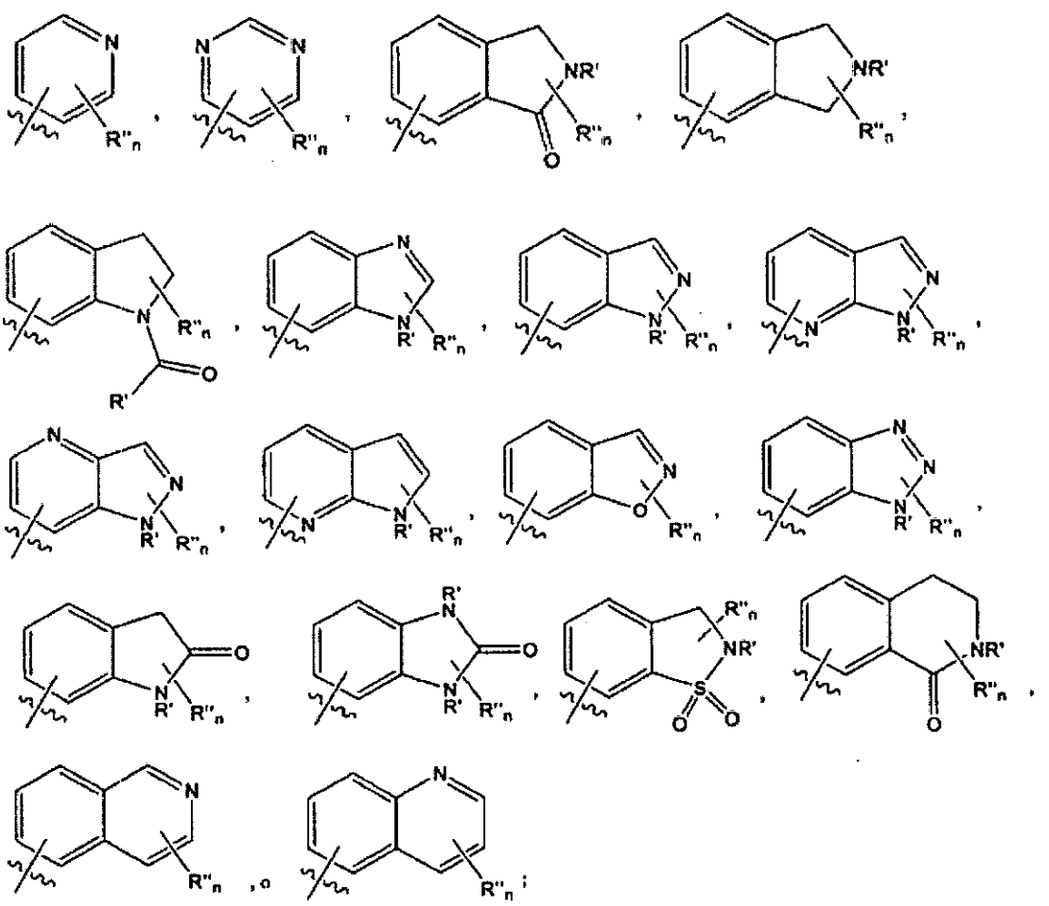
En una modalidad, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales modalidades, R^1 es

fenilo, substituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, -CN, -(alquilo C_{0-4})NR_2, -O(alquilo C_{1-4})NR_2, $-NR_2$, ó -C(=O)NR_2, en donde cada R es independientemente H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^1 es fenilo, substituido con uno o más de -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, hidroxilo, carboxi, metilo, -(alquilo C_{0-4})NH_2, -(alquilo C_{0-4})NH(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4})O(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4})NH_2, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)NH(piperidilo sustituido o no sustituido), o un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de morfolinilo, triazolilo, pirrolidilo, imidazolilo o pirrolidinonilo.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^1 es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de isoindolin-1-onilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolin-2-onilo, quinolinilo, dihidroisoquinolin-1-onilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, bencisoxazolilo, isoquinolinilo, dihidrobenzisotiazol-1,1-dionilo o pirrolopiridilo. En algunas de tales modalidades, R^1 se sustituye con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, -CN, -O, $-NR_2$,

-(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$ ó $-C(O)R$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas de tales modalidades, R^1 es



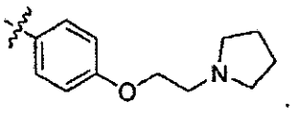
en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo no substituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -O, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n es 0-2.

Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que

cualquiera de los sustituyentes R" puede anexarse a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo fusionado. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1 es

En algunas modalidades, R' es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2NH_2$, ó $-(CH_2)_2OCH_3$. En otras modalidades, R" es -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-NH(\text{alquilo } C_{1-3})NH_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2$pirrolidilo, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, -CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NH(CH_2)_2$pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o no sustituido), piperidilo sustituido o no sustituido, -NH(tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido), o morfolinilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es piridilo, siempre que R^1 no sea (2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-4-ilo, es decir, R no es



En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, o ter-butilo, opcionalmente substituido con uno más de -OH, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, alquilamino, $-NHCH_2C(=O)NH_2$, ciclopentilo, ciclopentanol, ciclohexilo, ciclohexanol, ó 1-metilciclohexanol-4-ilo. En algunas modalidades, R^2 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^2 es ciclohexilo. En otras modalidades, R^2 es un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, $-CH_2$-azetidinilo, $-CH_2$-piperidilo, $-CH_2$-piridin-2(1H)-onilo, $-CH_2$-piridilo, $-CH_2$-piperazin-2-onilo, $-CH_2$-piperazin-2,6-dionilo, $-CH_2$-piperazinilo, $-CH_2$-pirrolidilo, $-CH_2$-1,4-dioxanilo, $-CH_2$-piperidin-2,6-dionilo, $-CH_2$-imidazolidinilo, $-CH_2$-imidazolidin-4-onilo, $-CH_2$-morfolinilo, $-CH_2$-tetrahidropirimidin-2(1*H*)-onilo, $-CH_2$-1,4-diazepan-5-onilo, $-CH_2$-tetrahidro-2H-piranilo ó $-CH_2$-imidazolidin-2,4-dionilo; en donde el heterociclilalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -OH, $-(CH_2)OH$, ó $-C(=O)NH_2$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^2 es $-CF_2$-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) ó $-CF_2$-(1,4-dioxan-2-ilo).

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es

un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es $-NR^3R^4$. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^2 es -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(cicloalquilo), -NH(cicloalquilalquilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo), o-NH(heterociclilalquilo), en donde cada alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo es independientemente sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es -NH(metilo), -N(metilo)$_2$, -N(metil)(etilo), -NH(etilo), -NH(propilo), -NH(isopropilo), -NH(ciclopentilo), -NH(ciclohexilo), -N(ciclohexil)(metilo), -NHCH$_2$(ciclopentilo), -NHCH$_2$(ciclohexilo), -NH(fenilo), -NH(piridilo), -NH(piperidilo), -NH(tetrahidro-2H-piranilo), -N(metil)(tetrahidro-2H-piranilo), -NH(azepanilo), -NH(tetrahidrofuranilo), -N(metil)(tetrahidrofuranilo), -NH(pirrolidilo), o -NHCH$_2$(tetrahidro-2H-piranilo), en donde cada metilc, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo, o tetrahidrofuranilo es independientemente substituido o no substituido. En alguna de tales modalidades, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo, o tetrahidrofuranilo, se substituye con uno o más de fenilo, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo, $-NR_2$, -OR, ó $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es

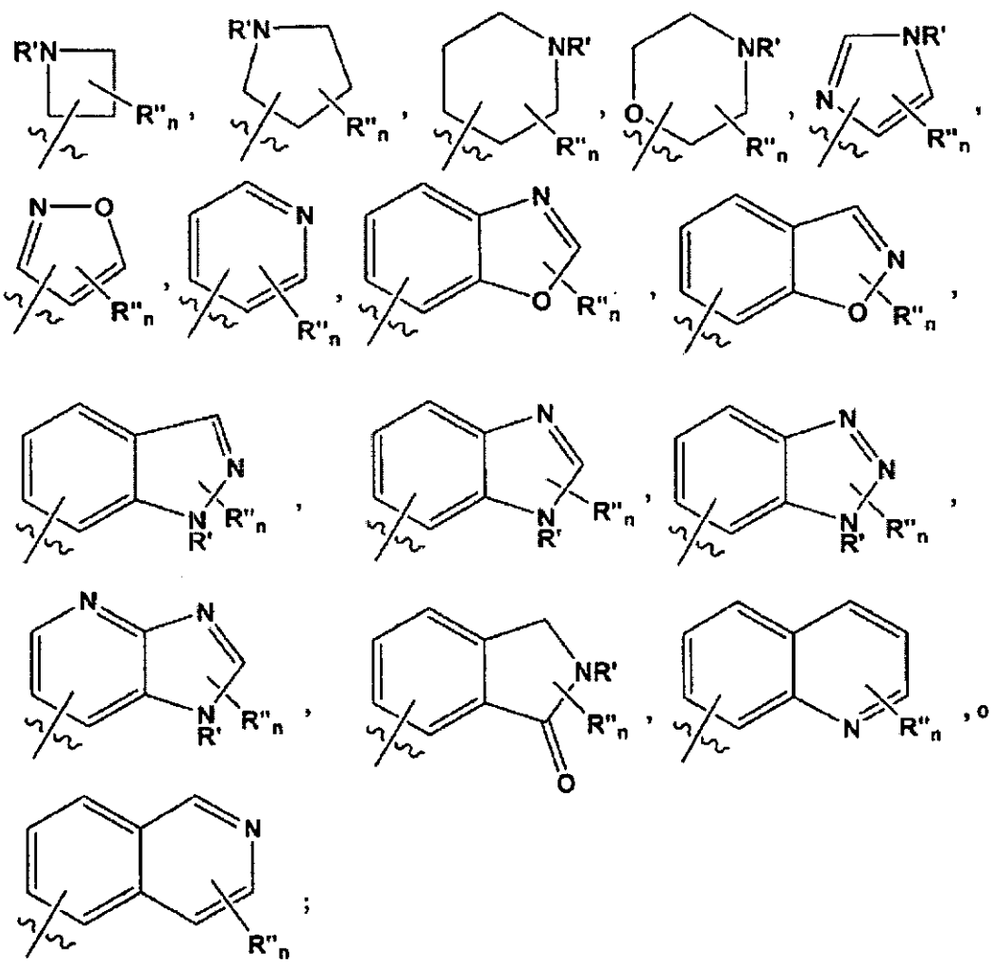
un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es $-NHC(=O)R^3$, en donde R^3 es un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otras, R^2 es $-C(=O)NR^3R^4$, y R^3 y R^4 son independientemente -H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido. En todavía otras, R^2 es $-OR^3$. En algunas de tales modalidades, R^3 es ciclohexilo, metilo, etilo, propilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo, $-CH_2$(pirrolidilo), o fenilo, opcionalmente substituido con uno o más de -OH, $-NH_2$, o $-(C=O)NH_2$. En todavía otras modalidades, R^2 es $-C(=O)R^5$. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^5 es fenilo.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es $-(CH_2)_{0-2}CR^6(OR^3)R^4$. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R^2 es $-CH(OR^3)R^4$. En algunas de tales modalidades, R^3 es -H y R^4 es fenilo, piperidilo, piridilo, pirimidin-4(3H)-onilo, o tetrahidrofuranilo. En algunas otras modalidades, R^3 es -H, y R^4 y R^6, junto con los átomos a los cuales los mismos están unidos forman un piperidilo.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de azetidinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazin-2-onilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolilo, bencisoxazolilo, benzo[d]-oxazolilo, isoindolin-1-onilo, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridilo, quinolinilo, o isoquinolinilo. En algunas de tales modalidades, R^2 está sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o

no sustituido, hidroxilo, -O, $-NR_2$, ó $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

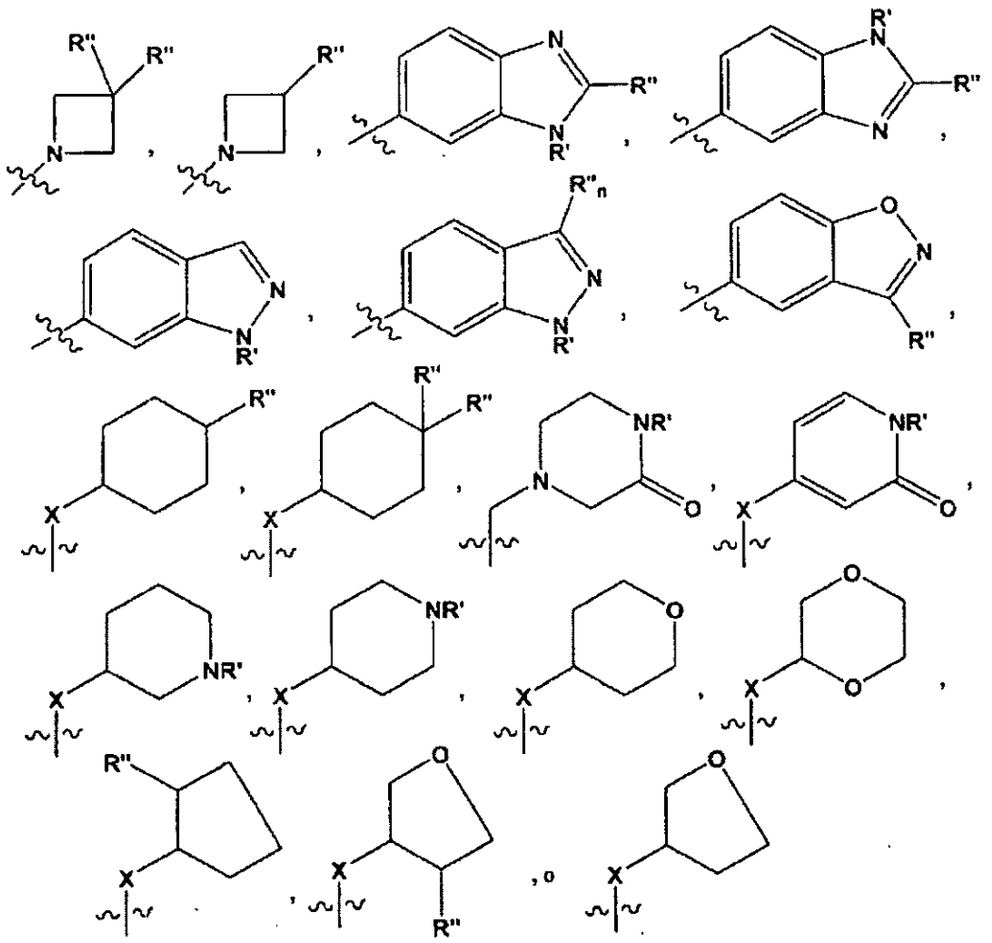
En algunas modalidades, R^2 es



en donde R′ es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R″ es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -O, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no

sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n = 0-2. Por ejemplo, en ciertas modalidades, R" es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2$(pirrolidilo), o piperazinilo sustituido o no sustituido.

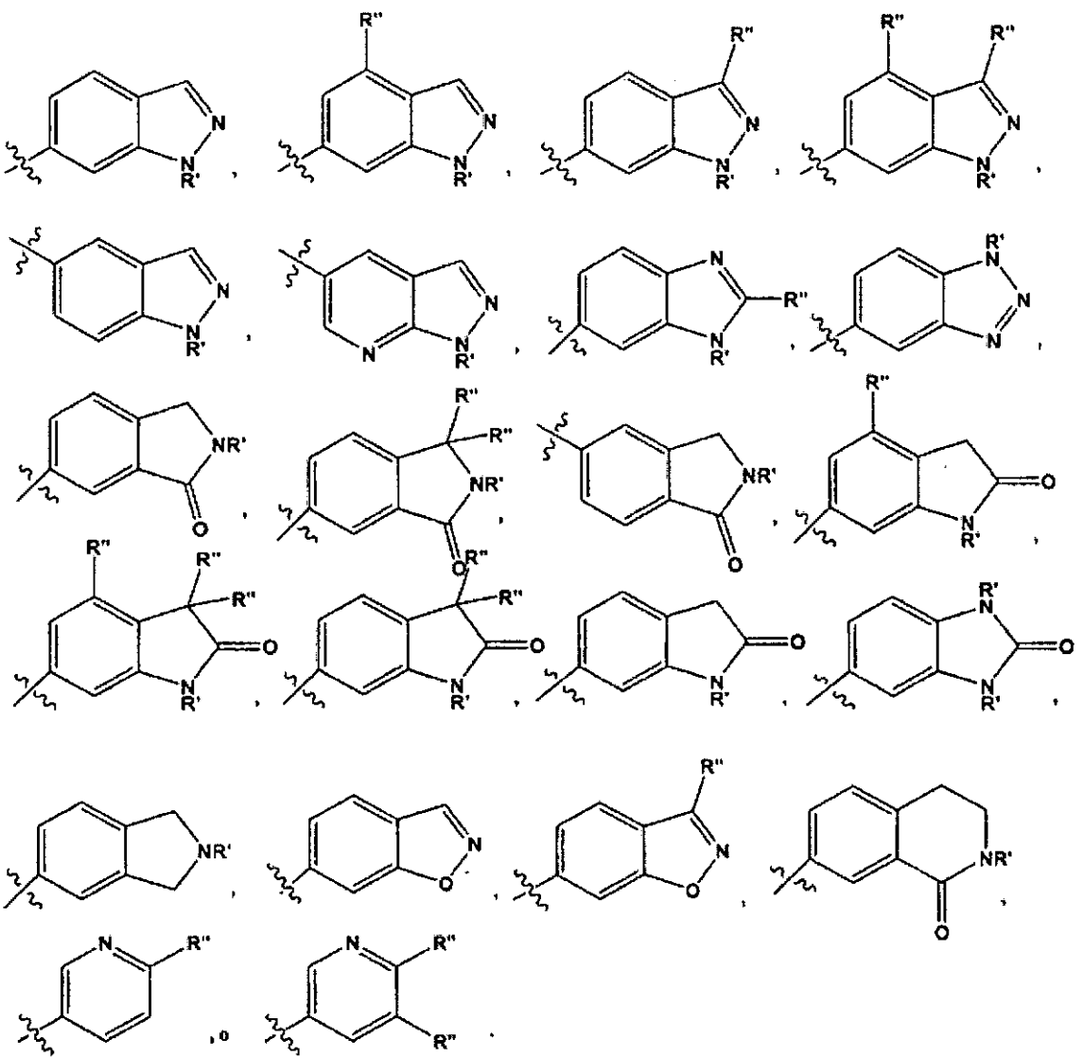
Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que cualquiera de los sustituyentes R" puede anexarse a cualquier átomo de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo fusionados. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})OH,



en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no

sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y X = CH_2, CF_2 ó NR'.

En ciertas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo tienen un grupo R^1 establecido en la presente y un grupo R^2 establecido en la presente. En algunas de tales modalidades R^2 es como se describe en la presente, R^1 es



en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente alquilo un C_{1-4}

sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -O, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n es 0-2. En algunas de tales modalidades, R" es -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, -NH(alquilo C_{1-3})NH_2, $-NH(CH_2)_2OH$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2$pirrolidilo, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, -CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NH(CH_2)_2$pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o no sustituido), -NH(tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido), $-CH_2$(pirrolidilo), piperidilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido.

En una modalidad el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto que se describe en la presente, en donde el compuesto a una concentración de 10 µM inhibe la Syk al menos aproximadamente al 50%.

Las modalidades adicionales proporcionadas en la presente incluyen combinaciones de una o más de las modalidades particulares establecidas anteriormente.

En algunas modalidades, el Compuesto de Heteroarilo es: 1-metil-N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-

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

1-metil-N^3-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

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

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

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

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

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

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

N^2-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

N^2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

6-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-

2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

(S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(R)-1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^2-(3-(trifluorometil)-1H-

indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
4-((2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;
(R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
(S)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona;
1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;
3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
cis-4-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;
N^2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;
1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;
2-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

2-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;

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

N^2-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

6-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

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

(±)-cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofuran-3-ol;

(±)-trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofuran-3-ol;

(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3-metil-1-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)azetidin-3-ol;

6-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona;

trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(1S,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1S,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(S)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

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

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-(2-hidroxietil)indolin-2-ona;

2-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metilamino)acetamida;

cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-((2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N^5-metil-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-

4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

2-(metil(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)amino)etanol;

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

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona;

6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona;

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

cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;

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

(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;

trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

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

cis-4-(2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(R)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;

(±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;

4-((2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona;

(1S,2S)-2-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;

4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 2);

1-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-ol;

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

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

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

4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;

cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);

cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);

trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);

trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);

cis-1-(hidroximetil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

4-((2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(±)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

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

4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1);

(±)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;

1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-

ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

trans-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-(5-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

cis-4-(2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

N-metil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

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

(1R,2R)-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanol;

N-metil-4-(5-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(R)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinamida;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-3-carboxamida;

5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-il)metanol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

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

4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazina-2,6-diona;

cis-N^5-(4-metoxiciclohexil)-N^5-metil-N^2-(4-(trifluorometil)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol;

N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(5-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona;

(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;

(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;

(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-3-il)metanol;

(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol;

(S)-3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

cis-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

(6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;

1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-ol;

(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;

2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metilamino)acetamida;

trans-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-hidroxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-4-ol;

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

5-(2-aminoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

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

(6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;

(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona;

(R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-iloxi)propan-1-ol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol;

(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol;

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

2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)etanol;

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

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

2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-iloxi)etanol;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

cis-2-fluoro-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

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

(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;

(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;

N-metil-4-(5-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;

(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;

(R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

(S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

N^5-isopropil-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;

(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

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

cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

cis-4-(2-(p-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexancarboxamida;

1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)piperidin-4-ol;

(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)piperidin-4-il)metanol;

cis-2-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

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

(1S,2R)-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

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

4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

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

cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)nicotinamida;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinamida;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;

(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol;

5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;

cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;

trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

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

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

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

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

5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;

trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;

trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d imidazol-2-il)etanol;

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

(S)-N^2-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexancarboxamida;

(1R,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;

(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

(S)-N^2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;

(S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;

trans-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)piridin-2-ol;

4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-picolinamida;

cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol;

(1S,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1S,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol;

4-(5-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N^5-(azepan-3-il)-N^2-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;

2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol;

4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(S)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-(4-fluorofenil)-5-(1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]-imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2-fenil-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-metil-4-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metil)benzamida;

2-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-piridin-2-ilamino)etanol;

5-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-aminopiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-piridin-2-il)etan-1,2-diamina;

(R)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-benzamida;

cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazol[1,5-a]piridina-2,5-diamina;

N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina;

(R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;

(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;

(R)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

trans-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

N^5-metil-N^2,N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(R)-N^2-fenil-N^5-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-fenil-N^5-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

(R)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N^5,N^5-dimetil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N-fenil-5-(piperidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

5-(2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(S)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N^2-fenil-N^5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoquinolin-1-amina;

5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metanol;

trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)isoindolin-1-ona;

2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)isoindolin-1-ona;

5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

(R)-N^2-fenil-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piridin-3-il)metanol;

(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-(piperidin-4-il)metanol;

5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-5-carboxamida;

5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-N^2-fenil-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

cis-N^5-(4-aminociclohexil)-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanona;

5-(ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol;

trans-N^5-(4-aminociclohexil)-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexancarboxamida;

N-fenil-5-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-metoxipiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2-fenil-N^5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

5-ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isobutiramida;

N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida;

N-fenil-5-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2,N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N^5-isopropil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N^2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

1-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

4-((2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N^2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-

4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

6-(5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina;

3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina;

N^2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

N^5-metil-N^2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de cis-ter-butilo;

3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

N^2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

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

N^2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona;

(S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona;

N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofiiran-3-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

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

3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona

N^2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

cis-4-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

1-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; ó

3,3-dimetil-6-(5-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.

Además se proporcionan los siguientes Compuestos Heteroarilo:

N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-fluorofenil)-N-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

5-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida;

4-(5-(3-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(2-(benzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

3-(2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina;

4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-N^3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

ácido 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzóico;

6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol;

3-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

ácido 4-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)benzóico;

ácido 3-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)benzóico;

N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

1-metil-N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-amina diona;

N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N^2-(2-aminoetil)-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;

N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;

N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N^5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]-isoxazol-3,5-diamina;

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

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]-isoxazol-3,6-diamina;

2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

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

N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

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

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-6-amina;

1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)-pirrolidin-2-ona;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinamida;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinonitrilo;

N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

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

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

N-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

5-fenil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina;

1-(5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-indolin-1-il)etanona;

N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzonitrilo;

3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-isoindolin-1-ona;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinamida;

2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-fenilo-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]txiazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzonitrilo;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida;

N-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-fenil)acetamida;

N-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-fenil)acetamida;

5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(4-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

amina;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzonitrilo;

5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzamida;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzamida;

5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(4-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

2-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^1,N^1-dimetil-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-bencen-1,4-diamina;

N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina; o

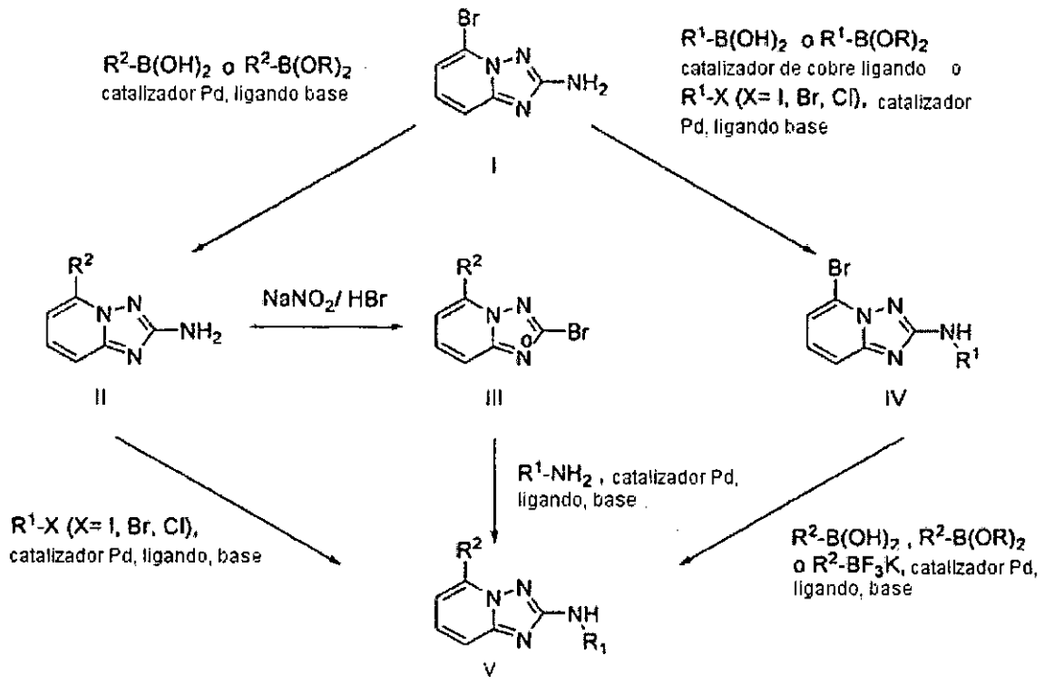
N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

y sales, tautómeros, estereoisómeros, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4.3 MÉTODOS PARA HACER COMPUESTOS DE HETEROARILO

Los Compuestos de Heteroarilo se pueden hacer por un experto en la técnica utilizando síntesis orgánicas convencionales y materiales disponibles comercialmente. A manera de ejemplo y no como limitación, los Compuestos de Heteroarilo se pueden preparar como se describe en los Esquemas 1-12 mostrados más adelante, así como en los ejemplos establecidos en la Sección 5.1. Se deberá observar que un experto en la técnica puede modificar los procedimientos establecidos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para lograr al producto deseado.

Esquema 1



Los Compuestos de Heteroarilo se pueden sintetizar a partir del compuesto I, mediante tratamiento con un ácido borónico apropiado o éster de boronato en la presencia de un catalizador de paladio (tal como acetato de paladio, ligando (tal como trifenilfosina o triciclohexilfosfina) y base (tal como fosfato de potasio o fluoruro de cesio) para introducir el sustituyente R^2 (ver el compuesto II). El compuesto resultante se puede hacer reaccionar con un compuesto halo

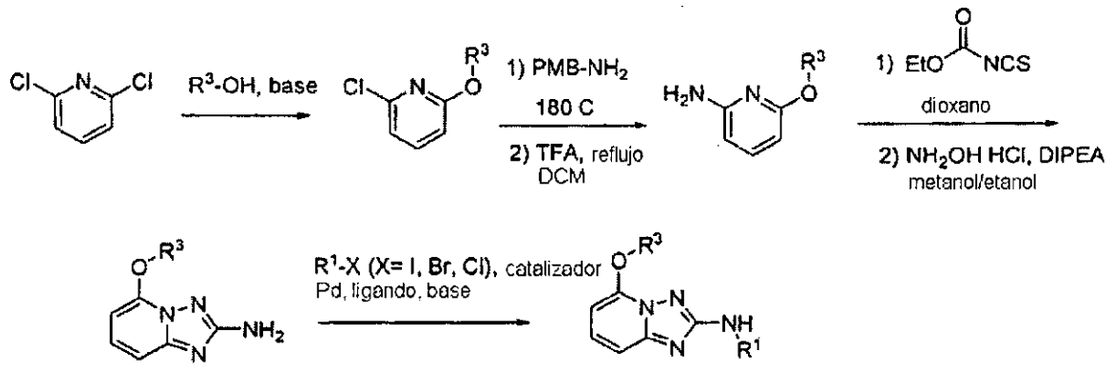
apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno ó de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio) para introducir el sustituyente R^1.

Alternativamente, el compuesto II se puede hacer reaccionar con nitrito de sodio en ácido bromhídrico para obtener el compuesto III, el cual se puede hacer reaccionar con una amina apropiada, en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

Alternativamente, el sustituyente R^1 se puede introducir primero a través del acoplamiento del compuesto I con un ácido borónico apropiado o éster de boronato en la presencia de un catalizador de cobre (tal como acetato de cobre (II)) y ligando (tal como bipiridina), o mediante reacción con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio). El compuesto IV se puede hacer reaccionar entonces con un ácido borónico apropiado, éster de boronato, o trifluoroborato de potasio en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tal como clorhidrato de 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio o tetrakis-(trifenilfosfin)-paladio (0) o diacetato de paladio) y base

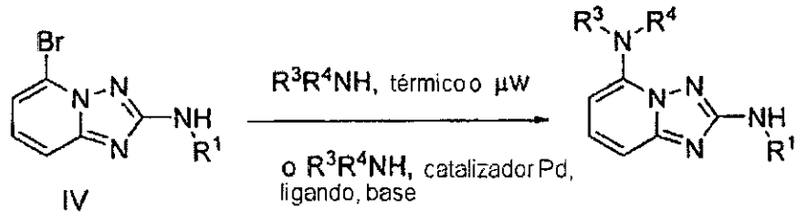
(tal como carbonato de sodio o potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio) para introducir el sustituyente R^2.

Esquema 2



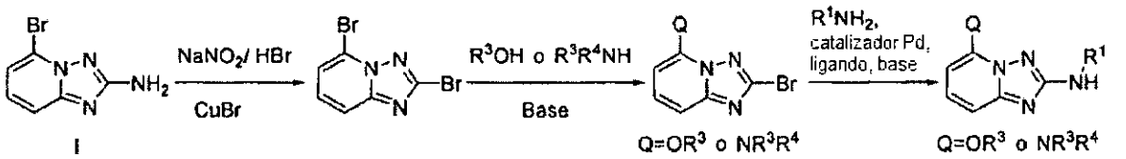
Los compuestos en donde $R^2 = OR^3$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2. La 2,6-dicloropiridina se hace reaccionar con un alcohol apropiadamente sustituido en la presencia de una base (tal como hidróxido de sodio o metal de sodio) y el segundo átomo de cloro se puede convertir en un grupo amino a través de tratamiento con *para*-metoxibencilamina y subsecuente desprotección con un ácido, tal como ácido trifluoroacético. El compuesto resultante se puede tratar secuencialmente con isotiocianato de etoxicarbonilo en dioxano e hidroxilamina para obtener el compuesto ciclizado, el cual se puede hacer reaccionar entonces con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno ó (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, ter-butóxido de sodio o ter-butóxido de potasio) para introducir el sustituyente R^1.

Esquema 3



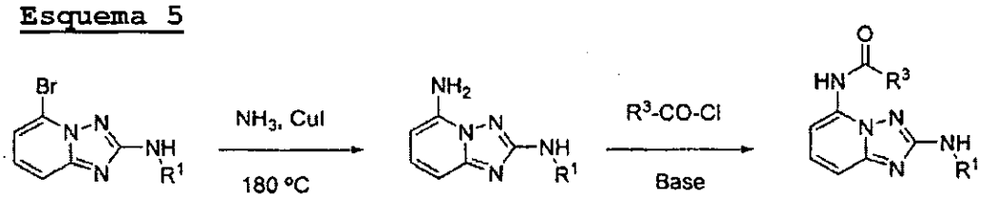
Los compuestos en donde $R^2 = NR^3R^4$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. El compuesto IV se puede hacer reaccionar con una amina secundaria bajo condiciones térmicas, radiación con microondas o haciéndolo reaccionar con un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno ó (*R*)-(+)-2,2-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo)) y base (tal como carbonato de cesio, ter-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

Esquema 4



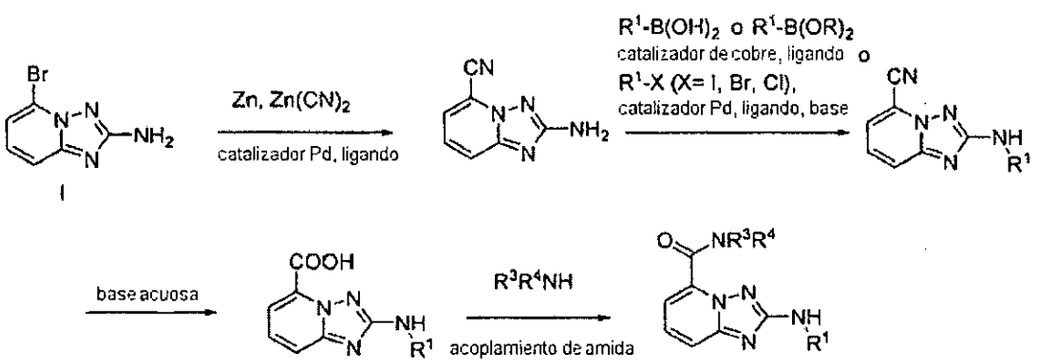
Los compuestos en donde R^2 es $-OR^3$ ó $-NR^3R^4$ (en donde R^4 puede ser H) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4. El compuesto I se puede hacer reaccionar con nitrito de sodio y bromhidrato de hidrógeno en la presencia de bromuro de cobre (I). El compuesto de dibromo resultante se puede tratar con un alcohol apropiado o amina en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio o *N,N*-diisopropiletilamina. El sustituyente R^1 se puede instalar entonces mediante reacción con una amina apropiada en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

Esquema 5



Los compuestos en donde R^2 = $NHC(O)R^3$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5. El compuesto IV se puede hacer reaccionar con amoniaco y yoduro de cobre para introducir el grupo amino que se puede hacer reaccionar entonces con un cloruro de acetilo apropiado en la presencia de una base tal como trietilamina.

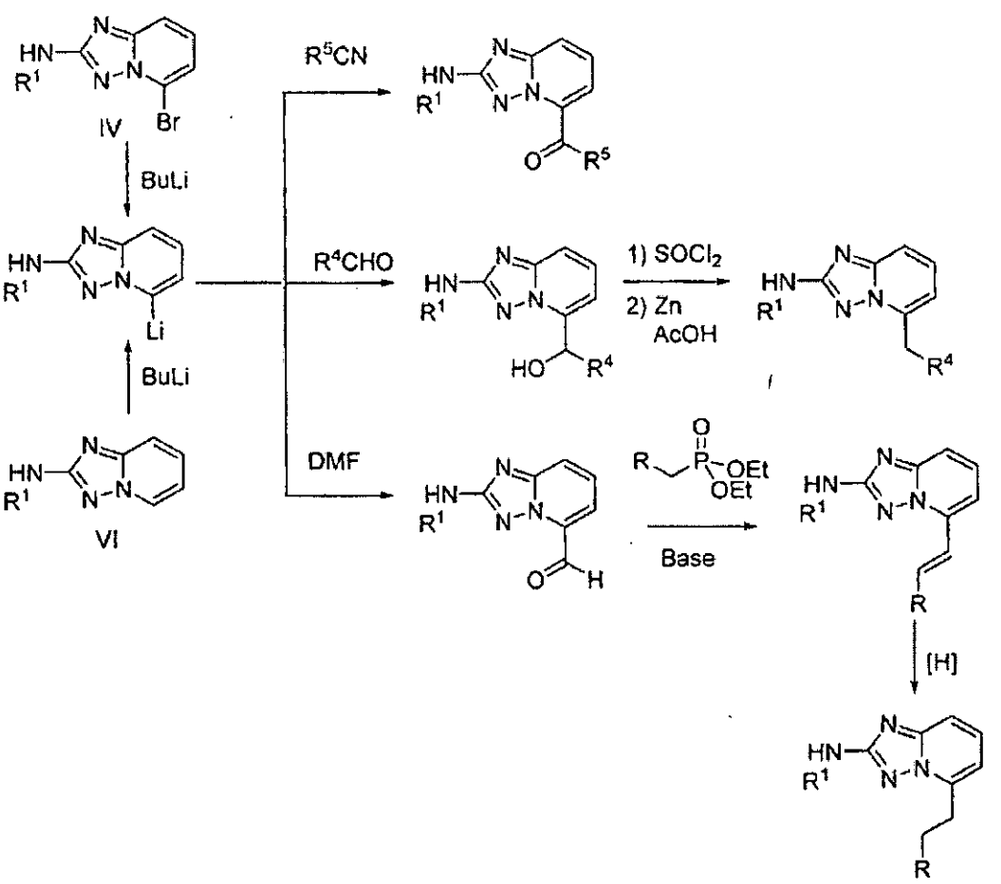
Esquema 6



Los compuestos en donde R^2 = $C(O)NR^3R^4$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. El compuesto I se puede hacer reaccionar con polvo de zinc y cianuro de zinc en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y un ligando (tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno). El compuesto resultante se puede tratar con un ácido borónico apropiado o éster de boronato en la presencia de un catalizador de cobre (tal como acetato de cobre (II)) y ligando (tal como bipiridina) o mediante reacción con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo)) y base (tal como

carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio). El grupo ciano se hidroliza entonces con una base (tal como hidróxido de sodio) y el ácido resultante se hace reaccionar con una amina apropiada bajo condiciones de acoplamiento de amida estándar.

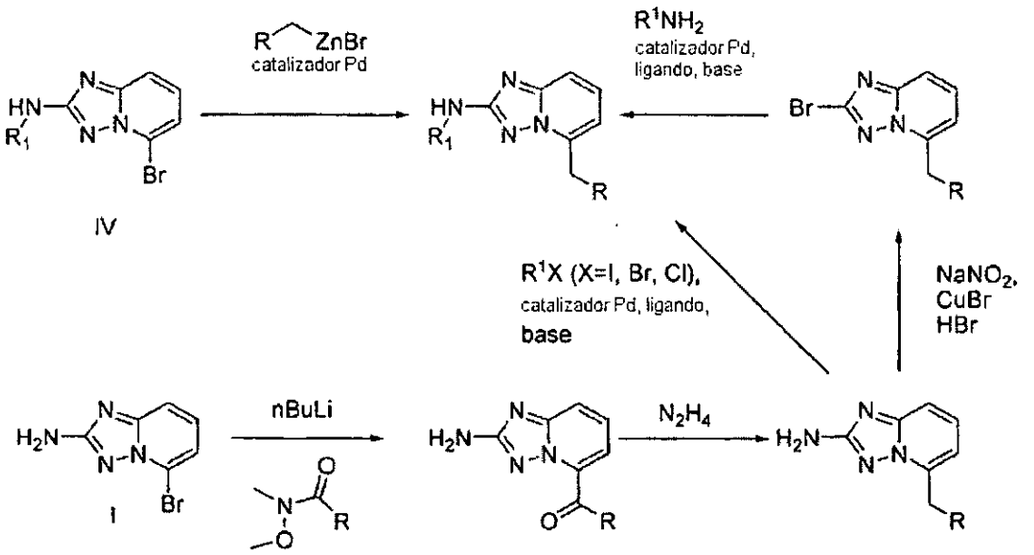
Esquema 7



Los compuestos en donde R^2 = $C(O)R^5$, $CH(OH)R^4$ ó un alquilo sustituido o no sustituido, se pueden preparar como se muestra en los Esquemas 7, 8, 9 y/u 11. El compuesto IV se puede hacer reaccionar con butil-litio para generar el intermediario con litio que se puede hacer reaccionar entonces con un nitrilo o aldehído apropiado. Cuando el mismo se hace reaccionar con un aldehído, el alcohol resultante se puede reducir con cloruro de tionilo y polvo de zinc. Alternativamente, la especie de litio se puede hacer reaccionar con *N*,*N*-dimetilformamida para generar un aldehído

que se pueda hacer reaccionar entonces con un apropiado iluro (obtenido de un fosfonato y una base tal como hidróxido de sodio acuoso). La unión doble se puede reducir entonces a través de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

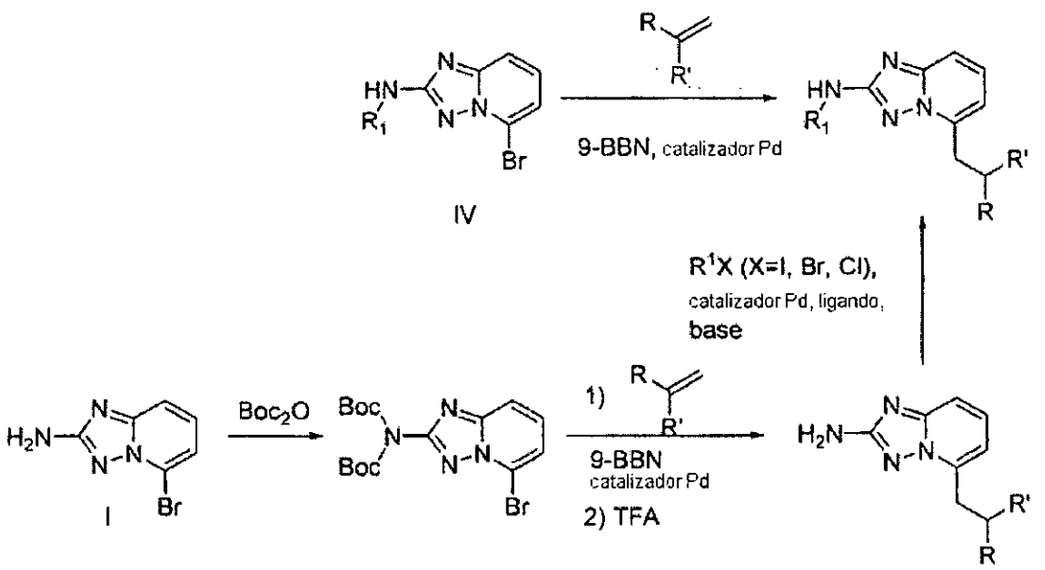
Esquema 8



Los compuestos en donde R^2 = $-CH_2-R$ se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8. El compuesto IV se puede hacer reaccionar con un bromuro de zinc apropiado en la presencia de catalizador de paladio (tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)). Alternativamente, el compuesto I se puede hacer reaccionar con n-butil-litio y condensarse con una amida Weinreb apropiada. La cetona resultante se puede reducir entonces con un agente reductor tal como hidrazina. El sustituyente R^1 se puede introducir acoplando con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio) o

convirtiendo la amina en el compuesto bromo a través de tratamiento con nitrito de sodio y bromuro de cobre(I) en ácido bromhídrico y luego acoplando con una amina apropiada en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

Esquema 9



Los compuestos en donde R^2 =-(CH_2)-CHRR' se pueden preparar como se muestra en el esquema 9. El compuesto IV se puede hacer reaccionar con un alqueno apropiado en la presencia de un borano (tal como (1*S*,5*S*)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano), un paladio catalizador (tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano) y una base tal como carbonato de potasio. Alternativamente, el compuesto I se puede hacer reaccionar con dicarbonato de di-*ter*-butilo y luego tratarse con un alqueno apropiado en la presencia de un borano (tal como (1*S*,5*S*)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano), un

catalizador de paladio (tal como complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano) y una base tal como carbonato de potasio. El sustituyente R^1 se puede introducir entonces mediante reacción con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

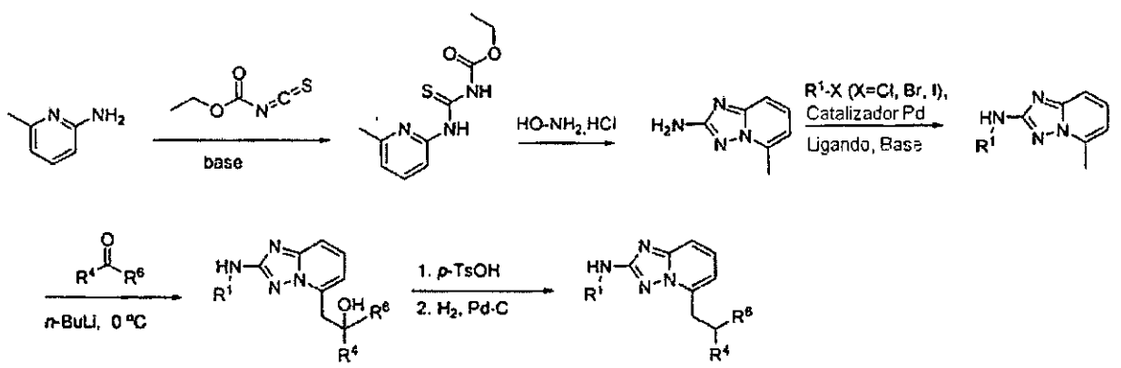
Esquema 10



II

Los compuestos en donde R^1 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10. El compuesto II se puede hacer reaccionar con una cetona cíclica apropiadamente sustituida en la presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en la presencia de ácido (tal como ácido acético).

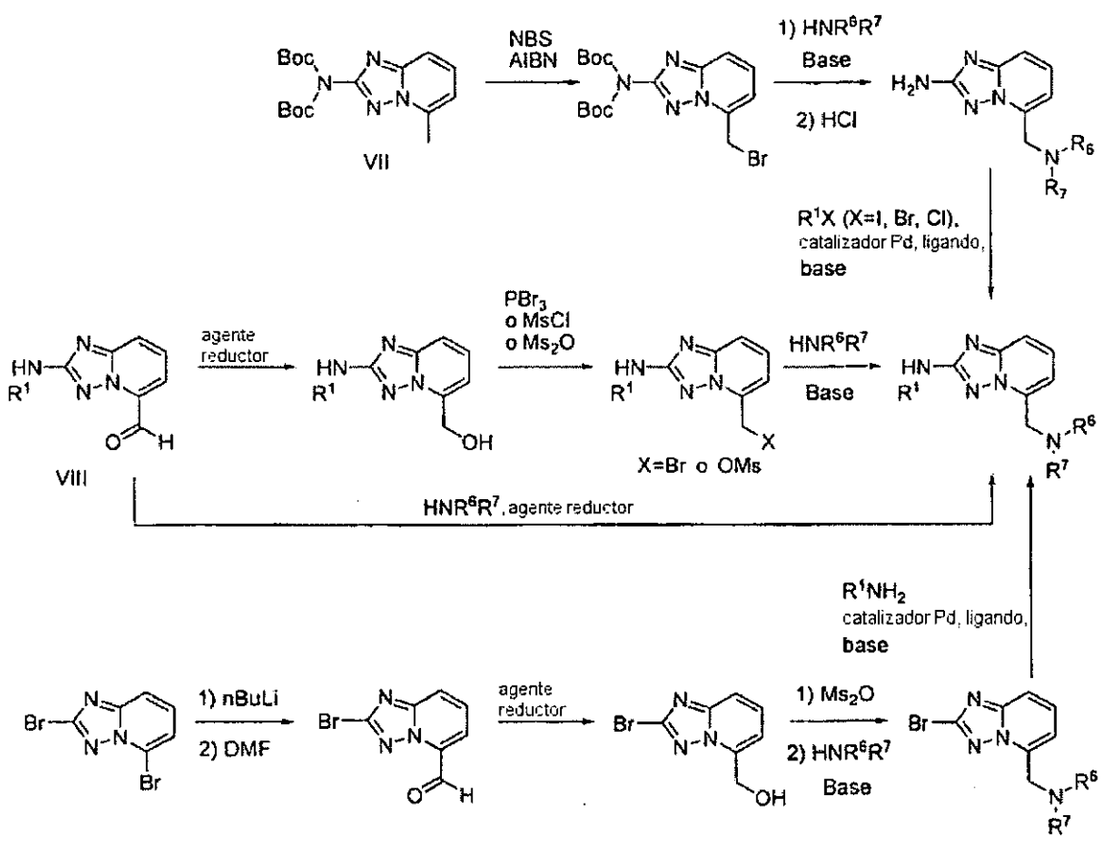
Esquema 11



Los compuestos en donde R^2 es $-(CH_2)CR^6(OR^3)R^4$ ó alquilo, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 11. La 6-

metilpiridin-2-amina se puede hacer reaccionar secuencialmente con isotiocianato de etoxicarbonilo e hidroxilamina en la presencia de *N,N*-diisopropiletilamina. El compuesto ciclizado se puede hacer reaccionar entonces con un compuesto halo apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio). El intermediario con litio se puede generar entonces mediante tratamiento con butil-litio y se puede hacer reaccionar con un aldehído apropiado o cetona. Cuando se utiliza una cetona, el alcohol teriario resultante se puede tratar con ácido (tal como ácido *p*-toluensulfónico) para formar el alqueno correspondiente que se puede reducir entonces al correspondiente alcano a través de hidrogenación catalítica.

Esquema 12



96

Los compuestos en donde R^2 es $-(CH_2)-NR^6R^7$ se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 12. El compuesto VII se puede hacer reaccionar con *N*-bromosuccinimida y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), seguido por reacción con la amina apropiada en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio. El sustituyente R^1 se puede introducir acoplándolo con un compuesto halo apropiado en la presencia de u catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y una base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio). Alternativamente, el compuesto VIII se puede reducir al alcohol con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, y subsecuentemente se convierte a un grupo de partida tal como bromuro o mesilato a través de tratamiento con tribromuro de fósforo, cloruro de metansulfonilo o anhídrido metansulfónico. El compuesto resultante se puede hacer reaccionar con la amina apropiada en la presencia de una base tal como carbonato de potasio. Alternativamente, estos compuestos se pueden obtener en una etapa del compuesto VIII mediante reacción con una amina apropiada en la presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Alternativamente, la 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina se puede tratar con *n*-butil-litio, seguido por *N,N*-dimetilformamida. El aldehído resultante se puede hacer

reaccionar entonces con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para producir el correspondiente alcohol, el cual a su vez se trata con anhídrido metansulfónico y una amina apropiada. El grupo R^1 se puede instalar entonces mediante reacción con un compuesto amino apropiado en la presencia de catalizador de paladio (tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), ligando (tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo) y una base (tal como carbonato de cesio, *ter*-butóxido de sodio o *ter*-butóxido de potasio).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos de Heteroarilo se pueden formar mediante técnicas convencionales y conocidas, tal como haciendo reaccionar un Compuesto de Heteroarilo con un ácido adecuado descrito anteriormente. Tales sales típicamente se forman en altos rendimientos a temperaturas moderadas, y frecuentemente se preparan simplemente aislando el compuesto de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal puede disolverse en un solvente orgánico apropiado, o solvente orgánico acuoso, tal como un alcanol, cetona o éster. Por otro lado, si el Compuesto de Heteroarilo se desea en la forma de base libre, el mismo puede aislarse a partir una etapa de lavado final básico, de acuerdo a técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal clorhídrica es disolver la base libre en un solvente adecuado, y secar la solución completamente, como sobre tamices moleculares, antes de burbujear el gas de cloruro de hidrógeno a través de la misma.

4.4 MÉTODOS DE USO

En un aspecto se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una condición inflamatoria, condición inmunológica, condición autoinmune, condición alérgica, condición reumatoide, condición trombótica, cáncer, infección, padecimiento neurodegenerativo, padecimiento neuroinflamatorio, padecimiento cardiovascular o condición metabólica, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco del mismo. En algunas modalidades, los métodos incluyen además la administración de ingredientes terapéuticos adicionales que se describen en la presente.

En otro aspecto se proporcionan en la presente métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco del mismo. En una modalidad la cinasa es Syk, FLT3, JAK1 o JAK2, o mutantes o isoformas de la misma, o combinaciones de dos o más de las mismas. Por ejemplo, el Compuesto de Heteroarilo es un compuesto de la Tabla 1.

Los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente tienen utilidad para tratar o prevenir un padecimiento en sujetos tales como animales o humanos. Además, los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente son activos contra cinasas (*por ejemplo*, proteínas cinasas), incluyendo aquéllas involucradas en condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas,

cáncer, infecciones, padecimientos neurodegenerativos, padecimientos neuroinflamatorios, padecimientos cardiovasculares y condiciones metabólicas. Sin limitarse por alguna teoría, se cree que los Compuestos de Heteroarilo son efectivos para tratar y prevenir condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, padecimientos neurodegenerativos, padecimientos neuroinflamatorios, padecimientos cardiovasculares y condiciones metabólicas, debido a su capacidad de modular (*por ejemplo*, inhibir) las cinasas que están involucradas en la etiología de estas condiciones. De acuerdo con esto, se proporcionan en la presente muchos usos de los Compuestos de Heteroarilo incluyendo el tratamiento o prevención de aquellos padecimientos establecidos más adelante. Los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más Compuestos de Heteroarilo a un sujeto en necesidad del mismo. En algunas modalidades se administra un Compuesto de Heteroarilo en combinación con otro agente activo.

Las condiciones inmunológicas representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, síndrome de Behcet, padecimientos por mastocitos no alérgicos (*por ejemplo*, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, lupus, padecimiento intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Graves, rechazo al

trasplante, rechazo al trasplante humoral, rechazo al trasplante no humoral, rechazo al trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune (ITP), purpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a epidemias de bacterias, parásitos, helmintos o infección viral, eczema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, padecimiento hemolítico del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome anti-fosfolípidos, vasculitis asociada con ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo común, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangeítis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogrens, condiciones fibrosas (tales como aquellas dependientes de los sistemas inmunes innato o adaptivo o células mesenquimatosas locales) o cirrosis biliar primaria.

Las condiciones autoinmunes representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, anemia hemolítica autoinmune (AIHA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, purpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, pénfigo común, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjogrens, colitis ulcerativa, o granulomatosis de Wegener.

Las condiciones alérgicas representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, anafilaxia,

fiebre del heno o alergia al polen, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, enfermedades de la mucosa, padecimientos del tejido y ciertas enfermedades gastrointestinales.

Las condiciones reumáticas representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitados a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante, u osteoartritis.

Las condiciones inflamatorias representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, vasculitis que no es por ANCA (auto-anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos) (*por ejemplo*, en donde la función Syk está asociada con adhesión, diapédesis y/o activación de neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, habones, anafilaxia, bronquitis, padecimiento pulmonar, obstructivo, crónico, fibrosis quística, padecimiento intestinal inflamatorio, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, alergia a antígenos intestinales (tales como enteropatía sensible al gluten), diabetes, *por ejemplo*, diabetes Tipo I y diabetes Tipo II) y obesidad. En algunas modalidades, la condición inflamatoria es una condición dermatológica, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, habones, eczema, escleroderma, o dermatitis. En otras modalidades, la condición inflamatoria es una condición pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, padecimiento pulmonar obstructivo crónico (COPD), o síndrome de distrés respiratorio agudo/del adulto (ARDS). En otras

modalidades, la condición inflamatoria es una condición gastrointestinal, tal como, por ejemplo, padecimiento intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, padecimiento intestinal, inflamatorio, idiopático, síndrome del intestino irritable, o colon espasmódico.

Las infecciones representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, epidemias bacterianas, parasitarias, por priones, virales o epidemia por helmintos.

Los cánceres representativos para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitados a, cáncer de la cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colón, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, seno, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

Los padecimientos cardiovasculares representativos para los que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitados a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como apoplejía, infarto del miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestinos, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las condiciones metabólicas representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitados a, obesidad y diabetes (*por ejemplo*, diabetes Tipo I y II). En particular,

se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de resistencia a la insulina. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de resistencia a la insulina que lleva a diabetes (*por ejemplo*, diabetes Tipo II). En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención del síndrome X o síndrome metabólico. En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, diabetes Tipo I de lenta aparición, diabetes insípida (*por ejemplo*, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrógena, diabetes insípida dipsogénica, o diabetes insípida gestagénica), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome de ovario poliquístico, diabetes de aparición en la madurez, diabetes juvenil, diabetes dependiente de la insulina, diabetes no dependiente a la insulina, diabetes relacionada con desnutrición, diabetes propensa a la cetosis, pre-diabetes (*por ejemplo*, metabolismo de glucosa deteriorado), diabetes relacionada con fibrosis quística, diabetes resistente a la hemocromatosis y cetosis.

Las condiciones neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para las que los Compuestos de Heteroarilo son útiles para tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis y daño asociados con virus (*por ejemplo*, VIH) o bacterias).

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de padecimientos o enfermedades fibróticos. En una modalidad particular, se

proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

En otras modalidades, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de padecimientos asociados con eventos trombóticos tales como pero no limitados a aterosclerosis, infarto del miocardio y apoplejía isquémica.

También se proporcionan métodos que permiten la regulación de, y en particular la inhibición de, procesos corriente abajo o en la dirección 3' que dan como resultado una consecuencia de la activación de la(s) cascada(s) de señalización del receptor Fc. Tales procesos corriente abajo incluyen, pero no están limitados a, degranulación mediada por FcεRI y/o mediada por FcγRI, producción de citocinas y/ la producción y/o liberación de mediadores lípidos tales como leucotrienos y prostaglandinas. El método generalmente implica poner en contacto una célula que exprese un receptor Fc, tal como uno de los tipos de células discutidos anteriormente, con una cantidad de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente, efectiva para regular o inhibir la cascada de señalización del receptor Fc y/o un proceso corriente abajo efectuado por la activación de esta cascada de señalización. El método puede practicarse en contextos in vitro o en contextos in vivo como una metodología terapéutica hacia el tratamiento o prevención de padecimientos caracterizados por, causados por o asociados con la cascada de señalización del receptor Fc, tales como padecimientos efectuados por la liberación de mediadores químicos de gránulos específicos en la degranulación, la

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

En aún otro aspecto, también se proporcionan métodos para el tratamiento o prevención de padecimientos caracterizados por, causados por o asociados con la liberación de mediadores químicos como una consecuencia de la activación de las cascadas de señalización del receptor Fc, tal como cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI. Los métodos generalmente implican administrar a un sujeto una cantidad de un Compuesto de Heteroarilo, efectiva para tratar o prevenir el padecimiento. Como se discute previamente, la activación de la cascada de señalización del receptor FcεRI o FcγRI en ciertas células inmunes, lleva a la liberación y/o síntesis de una variedad de sustancias químicas que son mediadores farmacológicos de una amplia variedad de padecimientos. Cualquiera de estos padecimientos puede tratarse o prevenirse de acuerdo a los métodos descritos en la presente.

Por ejemplo, en células de mastocitos y células de basófilos, la activación de la cascada de señalización de FcεRI o FcγRI lleva a la liberación inmediata (es decir, dentro de 1-3 min de la activación del receptor) de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópicas y/o del Tipo I (por ejemplo, histamina, proteasas tales como triptasa, etc.) a través del proceso de degranulación. Tales reacciones de hipersensibilidad atópicas o del Tipo I incluyen, pero no están limitadas a, reacciones anafilácticas al medio ambiente y otros alérgenos (por ejemplo, pólenes, venenos de insectos y/o animales,

alimentos, fármacos, tintes de contraste, etc.), reacciones por anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, enfermedades de la mucosa, enfermedades de los tejidos y ciertas enfermedades gastrointestinales. La liberación inmediata de los mediadores preformados a través de la degranulación es seguida por la liberación y/o síntesis de una variedad de otros mediadores químicos, que incluyen, entre otros, factores de activación de plaquetas (PAF), prostaglandinas y leucotrienos (por ejemplo, LTC4) y la síntesis de novo y liberación de citocinas tales como TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. El primero de estos dos procesos ocurre aproximadamente 3-30 min después de la activación del receptor; el último aproximadamente 30 min-7 horas después de la activación del receptor. Se cree que estos mediadores de "etapa tardía" son en parte responsables de los síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópica y de Tipo I, listados anteriormente, y además son mediadores químicos de la inflamación y padecimientos inflamatorios (por ejemplo, osteoartritis, padecimiento intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, padecimiento intestinal inflamatorio idiopático, síndrome del colon irritable, colon espasmódico, etc.), cicatrización de grado inferior (por ejemplo, escleroderma, fibrosis incrementada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, daño por reperfusión y post- infarto al miocardio), y complejo o síndrome sicca (sequedad anormal). Todos estos padecimientos pueden tratarse o prevenirse de acuerdo a los métodos que se describen en la presente.

Los padecimientos adicionales que se pueden tratar o prevenir de acuerdo a los métodos que se describen en la presente incluyen padecimientos asociados con la patología de células de basófilos y/o células de mastocitos. Los ejemplos de tales padecimientos incluyen, pero no están limitados a, padecimientos de la piel tales como escleroderma, padecimientos cardiacos tales como infarto del miocardio, padecimiento pulmonares tales como cambios o remodelación de los músculos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y padecimientos del intestino como síndrome intestinal inflamatorio (colon espasmódico).

Los compuestos Heteroarilo que se describen en la presente también son potentes inhibidores de la tirosina cinasa, cinasa Syk. Por consiguiente, en todavía otro aspecto, se proporcionan métodos para regular, y en particular inhibir, la actividad de la cinasa Syk. El método generalmente implica poner en contacto una cinasa Syk o una célula que comprende una cinasa Syk con una cantidad de un Compuesto de Heteroarilo, efectiva para regular o inhibir la actividad de la cinasa Syk. En una modalidad, la cinasa Syk es una cinasa Syk aislada o recombinante. En otra modalidad, la cinasa Syk es una cinasa Syk endógena o recombinante expresada por una célula, por ejemplo, una célula de mastocito o una célula de basófilo. El método puede practicarse en contextos in vitro o en contextos in vivo como una metodología terapéutica hacia el tratamiento o prevención de padecimientos caracterizados por, causados por o asociados con la actividad de la cinasa Syk.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inhibir una cinasa Syk en una célula que expresa dicha

cinasa Syk, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo, en donde el compuesto no es la cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexancarboxamida.

Se sabe que la cinasa Syk juega un papel crítico en otras cascadas de señalización. Por ejemplo, la cinasa Syk es una efectora de la señalización del receptor de células B (BCR) (Turner *et al.*, *Immunology Today* 21:148-154 (2000) y es un componente esencial de la señalización de la integrina beta(1), beta(2) y beta(3) en neutrófilos (Mocsai *et al.*, *Immunity* 16:547-558 (2002). Puesto que los compuestos de Heteroarilo descritos en la presente son potentes inhibidores de la cinasa Syk, los mismos se pueden utilizar para regular, y en particular inhibir, cualquier cascada de señalización donde la Syk juega un papel, tal como, por ejemplo, el receptor Fc, BCR y cascadas de señalización de integrina, así como las respuestas celulares suscitadas a través de estas cascadas de señalización. La respuesta celular particular regulada o inhibida dependerá, en parte, del tipo de célula específica y cascada de señalización del receptor, que es bien conocida en la técnica. Los ejemplos no limitativos de respuestas celulares que pueden regularse o inhibirse con los compuestos de Heteroarilo incluyen una explosión respiratoria, adhesión celular, degranulación celular, propagación de células, migración de células, fagocitosis (por ejemplo, en macrófagos), flujo de iones de calcio (por ejemplo, mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos y células B), agregación de plaquetas, y maduración de células (por ejemplo, en células B).

Por consiguiente, en otro aspecto, se proporcionan

métodos para regular, y en particular inhibir, cascadas de transducción de señales en las cuales Syk desempeña un papel. El método generalmente implica poner en contacto un receptor dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con una cantidad de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente, efectiva para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos también pueden utilizarse para regular, y en particular inhibir, procesos corriente abajo o respuestas celulares suscitadas por la activación de la cascada particular de transducción de señales dependientes de Syk. Los métodos pueden practicarse para regular cualquier cascada de transducción de señales donde no se sabe o se descubrió más tarde que Syk desempeña un papel. Los métodos pueden practicarse en contexto in vitro o en contextos in vivo como una metodología terapéutica hacia el tratamiento o prevención de padecimientos caracterizados por, causados por o asociados con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk. Los ejemplos no limitados de tales padecimientos incluyen aquéllos previamente discutidos.

Estos incluyen varios tumores y cánceres, benignos o malignos, metastáticos o no metastáticos. Tales propiedades de cánceres, tales como invasividad de tejido o metástasis, pueden tratarse específicamente utilizando los métodos descritos en la presente. Las enfermedades por células proliferativas incluyen una variedad de cánceres, que incluyen, entre otros, cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso del pulmón, y adenocarcinoma.

110

En algunas modalidades, la enfermedad por células proliferativas es un neoplasma hematopoyética, el cual es un crecimiento anormal de las células del sistema hematopoyético.

En algunas modalidades, el neoplasma hematopoyético tratado es un neoplasma linfoide, donde las células anormales se derivan de y/o exhiben el fenotipo característico de células del linaje linfoide. Los neoplasmas linfoides se pueden subdividir en neoplasmas de células B, neoplasmas de células T y NK, linfoma de Hodgkin y linfoma que no es de Hodgkin. Los neoplasmas de células B se pueden subdividir además en neoplasma de células B precursoras y neoplasma de células B maduras/periféricas. Los neoplasmas de células B ejemplificantes son leucemia/linfoma linfoblástico B (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras) mientras que los neoplasmas de células B maduras/periféricas ejemplificantes son leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica, leucemia por tricoleucitos, mieloma de células plasmáticas/plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodal del tipo MALT, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma del manto, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células B grandes del mediastino, linfoma de efusión primario, y linfoma de Burkitt/leucemia por células Burkitt. Los neoplasmas de células T y células Nk se subdividen además en el neoplasma de célula T precursoras y neoplasmas de células T maduras (periféricas). El neoplasma de células T

precursoras ejemplificantes es el linfoma/leucemia linfoblástica T precursora (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras) mientras que los neoplasmas de células T maduras (periféricas) son leucemia prolinfocítico de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma/leucemia de células T adultas (HTLV-I), linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de células T de tipo nasal y del tipo enteropatía, linfoma de células T gamma-delta hepatosplénico, linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea, Micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma de células grandes anaplástico, linfoma de células T/nulas, tipo cutáneo primario, y células T Periféricas, linfoma de células T angioinmunoblástico no caracterizado de otra manera, linfoma de células grandes anaplástico, tipo sistémico primario de células T/nulas. El terer miembro de neoplasmas linfoides es linfoma de Hodgkin, también referido como enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico ejemplificante de esta clase que se puede tratar con un Compuesto de Heteroarilo incluye, entre otros, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, los miembros ejemplificantes de los cuales son linfoma de Hodgkin por esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, y Linfoma de Hodgkin por depleción de linfocitos. El cuarto miembro de neoplasmas linfoides es linfoma que no es de Hodgkin, también referido como enfermedad de no Hodgkin. Las enfermedades ejemplificantes de esta clase que se pueden tratar con un Compuesto de Heteroarilo incluyen, entre otros

macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de importancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna, enfermedad de las cadenas pesadas, linfoma del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico, pobremente diferenciado, difuso, PDL, linfoma centrocítico, linfoma de células pequeñas escindidas, DSCCL, linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas del manto que se pueden ver bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto). En varias modalidades, cualquiera de los neoplasmas linfoides que están asociados con actividad Syk anómala se puede tratar con los Compuestos de Heteroarilo.

En algunas modalidades, el neoplasma hematopoyético tratado es un neoplasma mieloide. Los neoplasmas mieloides se pueden subdividir en padecimientos mieloproliferativos, padecimientos mielodisplásticos/mieloproliferativos, síndromes mielodisplásticos, y leucemias mieloides agudas. Los padecimientos mieloproliferativos ejemplificantes son leucemia mielógena crónica (por ejemplo, cromosoma Filadelfia positivo (t(9;22)(qq34;q1 1)), leucemia neutrofílico crónico, leucemia eosinofílica crónica/síndromes hipereosinofílicos, mielofibrosis idiopáticos crónicos, policitemia vera y trombocitemia esencial. Los padecimientos mielodisplásticos/ mieloproliferativos ejemplificantes son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásticos ejemplificantes son anemia refractaria, con sideroblastos anulares y sin sideroblastos anulares, citopenia refractaria (síndrome mielodisplástico) con displasia multi-linaje, mielomas múltiples tales como pero no

limitados a mieloma múltiple indolente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular, anemia refractaria (síndrome mielodisplástico) con exceso de hemoblastos, síndrome 5q, y síndrome mielodisplástico con t(9;12)(q22;p12) (fusión TEL-Syk; ver, por ejemplo, Kuno *et al., Blood* 97:1050 (2001). En varias modalidades, cualquiera de los neoplasmas que están asociados con la actividad Syk anómala, se puede tratar con los Compuestos de Heteroarilo que se describen en la presente.

En algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para tratar Leucemias mieloides agudas (AML), que representan una gran clase de neoplasmas mieloides que tienen su propia subdivisión de enfermedades. Estas subdivisiones incluyen, entre otras, AMLs con desplazamientos citogenéticos recurrentes, AML con displasia multi-linaje, y otras AML no caracterizadas de algún otro modo. Las AMLs ejemplificantes con desplazamientos citogenéticos recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, Leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q1 1-12) y variantes, PML/R AR-alfa), AML con eosinófilos anormales de la médula ósea (inv(16)(p13q22) ó t(16;16)(p13;q1 1), CBFb/MYH1 1X), y AML con anormalidades I 1q23 (MLL). La AML ejemplificante con displasia multi-linaje son aquéllas que están asociadas con o sin síndrome mielodisplástico previo. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas dentro de cualquier grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, Leucemia mielomonocítica aguda, Leucemia monocítica aguda, Leucemia eritroide aguda, Leucemia

megacariocítica aguda, Leucemia basofílica aguda, y Panmielosis aguda con mielofibrosis.

En algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para tratar sarcomas de huesos y tejidos conectivos tales como pero no limitados a sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de las células gigantes, fibrosarcoma de los huesos, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastáticos, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, cáncer de seno, pero no limitado a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (células pequeñas) carcinoma intraductal, cáncer de seno medular, cáncer de seno mucinoso, cáncer de seno tubular, cáncer de seno papilar, cáncer de seno primario, enfermedad de Paget, y cáncer de seno inflamatorio, carcinoma de células escamosas; y carcinoma de la cabeza y cuello.

En otros aspectos, las enfermedades por células proliferativas que pueden tratarse específicamente con los Compuestos de Heteroarilo comprenden tumores mediados viralmente. Estas se pueden originar de infecciones de células por un virus oncogénico que tiene la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral. En algunas modalidades, el tumor mediado viralmente tratables con los compuestos dados a conocer en la presente, está asociado con cualquier virus que codifica una porción de activación basada en una tirosina inmuno-receptora (ITAM) capaz de modular la actividad Syk. Esta porción se refiere a una porción de secuencia de aminoácidos conservada que funciona interactuando con y activando tirosina cinasas no

receptoras. Las porciones ITAM se encuentran, entre otras, en las cadenas β y γ del FcεRI, la subunidad ε del receptor de células T, y la inmunoglobulina β (Igβ) e Igα del receptor de células B. La porción de secuencia canonica típicamente es $Yxx(L/I)x_{6-8}Yxx(L/I)$, donde x representa cualquier aminoácido. Generalmente, los residuos de tirosina en la porción están involucrados en la señalización ITAM y son substratos para la fosforilación mediante la familia Src de cinasas. La forma fosforilada de las ITAMs funciona como sitios de interacción para SH2 (dominio de homología src) que contiene proteínas de señalización, tal como cinasas Syk/ZAP-70. Además de su presencia en una variedad de moléculas celulares de la superficie celular, las secuencias ITAM han sido identificadas en proteínas viralmente codificadas. En vista de las descripciones de la presente que indican la función de la cinasa Syk como un oncogene, tumores asociados con virus que portan genes que codifican proteínas con secuencias ITAM, se pueden tratar con los Compuestos de Heteroarilo.

De acuerdo con esto, en algunas modalidades, el tumor viralmente mediado tratable con los Compuestos de Heteroarilo, está asociado con el virus herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (KS), un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi, una rara malignidad encontrada a más alta incidencia entre la población infectada con VIH. En algunas modalidades, el tumor viralmente mediado está asociado con el Virus Epstein Barr (EBV).

En algunas modalidades, el tumor viralmente mediado a tratarse con el Compuesto de Heteroarilo está asociado con el Virus Linfotrópico de células T Humanas (virus HTLV-1), un retrovirus de la misma clase del virus que el virus del SIDA,

VIH-I.

En algunas modalidades, el tumor viralmente mediado está asociado con virus de tumores mamarios (MTV). Las secuencias ITAM se encuentran dentro del gen Env de virus de tumores mamarios de la familia Muridae (MMTV), un retrovirus del tipo B identificado como un agente etiológico para cáncer de seno en ratones.

Se entiende que el uso de Compuestos de Heteroarilo para tratar tumores viralmente mediados no se limita a tumores asociados con los virus especificados anteriormente. Como se observa, cualquier tumor asociado con un virus oncogénico en los cuales Syk se activa como parte de su mecanismo oncogénico, ya sea que involucre o no secuencias ITAM, pueden tratarse específicamente utilizando los Compuestos de Heteroarilo.

En otros aspectos, la presente descripción está dirigida al tratamiento de metástasis tumoral mediante el uso de los Compuestos de Heteroarilo. La metástasis es una característica de células tumorales malignas mediante las cuales las células tumorales se desprenden de su sitio de origen y luego se dispersan para colonizarse en otros sitios. Estos tumores secundarios se pueden formar en tejidos no relacionados con las células a partir de las cuales se originan las células tumorales. Esto es la formación de estos tumores secundarios mediante metástasis que parece ser la principal causa de mortalidad de formas malignas de cáncer. La metástasis comienza cuando las células malignas se separan del tumor primario y entran a la sangre o sistema linfático, y luego migran a otros sitios de colonización. Generalmente, las células normales no se desprenden e invaden otros tejidos

debido a varias señales que inhiben a las células distintas de adherirse entre sí, así como señales entre las células que inhiben el crecimiento celular. La transformación celular, sin embargo, altera estos programas reguladores de tal manera que las células tumorales interactúen con las células de tejido local para modificar la matriz extracelular local, estimular la migración, y promover la proliferación y supervivencia. Las alteraciones de la molécula de adhesión celular (CAMs), tales como aquellos miembros de las familias de cadherina dependiente de la inmunoglobulina y calcio, e integrinas, parecen jugar un papel crítico en la invasión y metástasis. Por ejemplo, la alteración de N-CAM de una isoforma altamente adhesiva a una forma pobremente adhesiva, lo cual junto con su regulación por disminución, puede llevar a un cáncer pancreático invasivo.

La actividad de la cinasa Syk está asociada con varias integrinas expresadas en las células del linaje hematopoyético, aunque también en células no hematopoyéticas. La cinasa Syk está implicada en la señalización de la integrina β1 de células epiteliales del pulmón (Ulanova *et al.*, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 288:L497-L507 (2004) y monocitos (Lin *et al.*, *Biol. Chem.* 270(27):16189-97 (1995), señalización de la integrina β2 en granulocitos/neutrófilos (Miura *et al.*, *Blood* 96(5): 1733-9 (2000); Kusumoto *et al.*, *Microbiol Immunol.* 45(3):241-8 (2001), y señalización de la integrina β3 en la activación de plaquetas y adhesión celular (Gao *et al.*, *EMBO J.* 16(21):6414-25 (1997). Dada la conexión proporcionada en la presente entre la actividad de la cinasa Syk y la tumorigénesis, el uso de los Compuestos de Heteroarilo

119

inhibidores de Syk en la atenuación de la invasividad y propiedades metastáticas de tumores, se indica a través del enlace entre la actividad de la cinasa Syk y ciertas integrinas (Mocsai *et al.*, *Immunity* 16(4):547-58 (2002). Por consiguiente, en algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para modular las propiedades metastáticas de tumores mediadas a través de la actividad de la integrina. En algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para atenuar la invasividad del tejido de las células tumorales y potencial metastático afectados por las integrinas β1 (Lin *et al.*, *Biol. Chem.* 270:16189-16197 (1995); Kusumoto *et al.*, *Microbiol Immunol.*, 45(3):241-8 (2001); Ortiz-Stern *et al.*, *J Leukoc Biol.* 77(5):787-99 (2005). Una integrina ejemplificante de este tipo es la integrina $\alpha_2\beta_1$.

En algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para atenuar la invasividad del tejido de células tumorales y potencial metastático afectados por la actividad de las integrinas β2 (CD 18) (Willeke *et al.*, *J. Leukoc. Biol.* 74(2):260-9 (2003). Estas incluyen, entre otras, CD1 1a/CD18, CD1 1b/CD18, CD1 1c/CD18, y CD11d/CD18. En modalidades adicionales, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar para atenuar la invasividad del tejido de células tumorales y potencial metastático afectados por la actividad de las integrinas β3. Las integrinas ejemplificantes de este tipo son $\alpha_{1ib}\beta_3$ y $\alpha_v\beta_3$.

Varios tipos tumorales capaces de metástasis se pueden tratar con los Compuestos de Heteroarilo. Tales tumores incluyen, a manera de ejemplo y no como limitación, cáncer de seno, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer

gastrointestinal, cáncer de riñones, cáncer de la vejiga, cáncer de pancreático, carcinoma escamoso del pulmón, y adenocarcinoma (ver, por ejemplo, Felding-Habermann *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 98(4): 1853-8 (2001). El tratamiento terapéutico para atenuar la metástasis de tumores establecidos puede seguir después un diagnostico de metástasis. Si no se hecho un diagnóstico de metástasis, el Compuesto de Heteroarilo se puede administrar profilácticamente para reducir la probabilidad de metástasis.

En otra modalidad, los métodos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles para su administración a sujetos en necesidad de un trasplante de médula ósea para tratar un padecimiento maligno (*por ejemplo*, sujetos que padecen de leucemia linfocítica, leucemia mielógena agua, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplástico ("preleucemia"), síndrome de monosomía 7, linfoma que no es de Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de células germinales testiculares, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, mieloma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), aquellos en necesidad de un trasplante de médula ósea para tratar un padecimiento no maligno (*por ejemplo*, sujetos que padecen enfermedades hematológicas, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidosis, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhan o histiocitosis X, síndrome de Lesch-Nyhan o glucogenosis hereditaria), aquéllos que se someten a quimioterapia o terapia de radiación, aquéllos que se preparan para someterse a quimioterapia o terapia de radiación y aquéllos que previamente se han sometido a

quimioterapia o terapia de radiación.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de cáncer o tumores resistentes a otros inhibidores de cinasa tal como tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 ó Gleevec™), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo o una composición del mismo. En una modalidad particular, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de leucemias, que incluyen, pero no están limitados a, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente al tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 ó Gleevec™), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo o una composición del mismo.

En una modalidad específica, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir la leucemia (*es decir*, neoplasmas malignos de los tejidos hematopoyéticos) que incluyen, pero no están limitados a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente a una terapia convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación donde sujetos que han tenido una remisión de leucemia después de la terapia, tienen un retorno de células de leucemia en la médula y una disminución de glóbulos rojos normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia donde sujetos, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

Además se proporcionan en la presente métodos para tratar sujetos que previamente se han tratado para cáncer, aunque no sean terapias estándar o no responsivas, así como aquéllos que no se han tratado previamente. También se proporcionan en la presente métodos para tratar sujetos independientemente de la edad del sujeto, aunque algunos cánceres son más comunes en ciertos grupos de edades. Todavía se proporcionan en la presente métodos para tratar sujetos que se han sometido a cirugía en un intento por tratar el cáncer en cuestión, así como a aquéllos que no. Debido a que sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y diversos resultados clínicos, el tratamiento dado a un sujeto puede variar, dependiendo de su pronóstico. El experto clínico será capaz de determinar fácilmente sin experimentación indebida agentes secundarios específicos, tipos de cirugía, y tipos de terapia estándar no a base de fármacos que se pueden utilizar efectivamente para tratar a un sujeto individual con cáncer.

Se entenderá que los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar independientemente de cualquier otro tratamiento, o utilizarse en combinación con otros regímenes de tratamiento de cáncer, incluyendo cirugía, radiología, u otras quimioterapias. Un Compuesto de Heteroarilo se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los métodos y composiciones descritos en la presente. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de padecimientos o enfermedades de tipos particulares, y condiciones y síntomas asociados con tales padecimientos o enfermedades. Un Compuesto de Heteroarilo también puede funcionar para aliviar

efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

De acuerdo con esto, en algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los tratamientos de combinación con los Compuestos de Heteroarilo pueden tratar específicamente diferentes componentes celulares mediante la elección apropiada del segundo agente quimioterapéutico. Por ejemplo, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar en algunas modalidades para limitar el potencial metastático de células tumorales al mismo tiempo que se puede utilizar otro agente quimioterapéutico para eliminar o destruir células anómalas.

Se pueden utilizar varios agentes quimioterapéuticos en combinación con los Compuestos de Heteroarilo para tratar enfermedades por células proliferativas. Estos agentes quimioterapéuticos en general pueden ser agentes citotóxicos o tratar específicamente una molécula celular específica. Varias clases de agentes quimioterapéuticos para cáncer incluyen, entre otros, antimetabolitos, agentes que reaccionan con el ADN (por ejemplo, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, etc.), inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor del ADN, agentes antimitóticos (por ejemplo, alquiloides vinca), antibioticos antitumorales, hormonas, y enzimas. Los agentes alquilantes ejemplificantes incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, alquil-sulfonatos (por ejemplo, busulfán), y carmustina. Los antimetabolitos

ejemplificantes incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación metotrexato del análogo de ácido fólico; fluorouracilo de análogos de pirimidina, arabinósido de citosina; y mecaptopurina de análogos de purina, tioguanina, y azatioprina. Los alquiloides vinca ejemplificantes incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel, y colchicina. Los antibioticos antitumorales incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorubicina, y bleomicina. Una enzima ejemplificante efectiva como agente anti-neoplástico es L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación ejemplificantes incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, cisplatino y carboplatino. Las hormonas y compuestos relacionados con hormonas ejemplificantes incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, prednisona de adrenocorticosteroides, y dexametasona; inhibidores de aromatasa de amino glutetimida, formestano, y anastrozol; compuestos de progestina de caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y compuesto anti-estrógenos tamoxifen. Los inhibidores de topoisomerasa ejemplificantes, incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, amsacrina (m-AMSA); mitoxantrona, topotecán, irinotecán, y camptotecina.

Estos y otros compuestos anti-cancerígenos útiles se describen en Merck Index, 13th Ed. (O'Neil, MJ. Et al., ed) Merck Publishing Group (2001) y Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Edition, Hardman, J.G. and Limbird, L.E. eds., pg. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), ambos de los cuales se incorpora en la presente como referencia.

Típicamente, puede utilizarse cualquier agente

quimioterapéutico que tenga actividad contra un neoplasma que se esté tratando, en combinación con los Compuestos de Heteroarilo que se describen en la presente siempre que el agente particular sea compatible clínicamente con la terapia que emplea un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. Los agentes antineoplásticos típicos útiles en los métodos descritos en la presente incluyen, pero no están limitados a, agentes anti-microtúbulos tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilates tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibioticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como purina y análogos de pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; Inhibidores de la angiogénesis de la tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Cuando se utiliza en la presente este cambio es la proliferación, supervivencia, angiogénesis o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en los presentes métodos incluyen inhibidores de tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores del

dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, cinasas de fosfatidil inositol-3, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

Diversas proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina cinasas se pueden clasificar ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de unión de ligandos extracelular, un dominio de transmembrana, y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y algunas veces se denominan receptores del factor de crecimiento. La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir la actividad del receptor de factor de crecimiento de cinasa anómala, por ejemplo, mediante sobre-expresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular incontrolado. De acuerdo con esto, la actividad anómala de tales cinasas se ha vinculado al crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de tales cinasas podrían proporcionar métodos para el tratamiento del cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr, ErbB2 y ErbB4), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina cinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y similar a inmunoglobulinas (Tie-2),

receptor del factor I de crecimiento de insulina (IGF-1), factor de estimulación de colonias de macrófagos (MCSF), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores (TrKA, TrkB, y TrkC), receptores de efrinas (eph), y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores del factor de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Los receptores y agentes del factor de crecimiento que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C, *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(8):803-818 (2000); y Lofts, F. J. *et al., "Growth Factor Receptors as Targets"*, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC Press 1994, London.

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

Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que alteran la unión del dominio SH2 ó SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, la subunidad PI3-K p85, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras

(Shc, Crk, Nek, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para fármacos anti-cancerígenos se discuten en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 34(3) 125-32.

Los inhibidores de Serina/Treonina Cinasas incluyendo los bloqueadores de la cascada de cinasa MAP que incluyen los bloqueadores de las cinasas Raf (Rafk), Cinasa Regulada por Mitógenos o Extracelular (MEKs), y Cinasas Reguladas Extracelulares (ERKs); y bloqueadores de los miembros de la familia de la Proteína cinasa C incluyendo los bloqueadores de subtipos de PKCs (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), familia de la cinasa IkB (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la cinasa Akt, y cinasas receptoras beta TGF. Tales Serina/Treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T. *et al., J. Biochem.* 126(5): 799-803 (1999); Brodt, P. *et al. Biochem. Pharmacol.* 60: 1101-1107 (2000); Massague, J. *et al. Cancer Surveys* 27:41-64 (1988); Philip, PA. *et al., Cancer Treat. Res.* 78: 3-27 (1995), Lackey, K. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10: 223-228 (2000); y Martinez-Lacaci, L., *et al, Int. J. Cancer* 88(1): 44-52 (2000).

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

También son útiles en combinación con los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente los inhibidores de la señalización del Mio-inositol tal como los bloqueadores de la fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Los inhibidores de señalización se describe en Powis, G. *et al. New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC Press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en combinación con los Compuestos de Heteroarilo son los inhibidores del Oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX así como oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas e inmunoterapia. Tales inhibidores han mostrado bloquear la activación Ras en células que contienen el mutante Ras de cepa natural, actuando así como agentes anti-proliferación. La inhibición con el oncogén Ras se discute en Scharovsky, CG. *et al. J. Biomed. Sci.* 7(4) 292-298 (2000): Ashby, MM, *Curr. Op. Lipid.* 9(2)99-102 (1998); y Oliff, A., *Biochim. Biophys. Acta,* 1423(3): C19-C30 (1999).

Como se menciona anteriormente, los anticuerpos para la unión de ligandos de la cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados al dominio de unión de ligandos extracelular de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M. C. *et al. Cancer Treat. Rev.*, 26(4), 280-286 (2000)); anticuerpo Herceptin® ErbB2 (ver Stern, *DF Breast Cancer Res.*, 2(3), 176-183 (2000)); y anticuerpo específico

2CB VEGFR2 (ver Brekken, RA *et al, Cancer Res.* 80, 5117-5124 (2000)).

Los inhibidores de la angiogénesis de la cinasa receptora también pueden encontrarse en los presentes métodos. Los inhibidores de los VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis se discuten anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina cinasas receptoras). Otros inhibidores pueden utilizarse en combinaciones con los Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, los cuales no reconocen el VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero que se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina ($alfa_v$ $beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (que no es de RTK) también probaron ser útiles en combinación con los inhibidores PLK.

Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con el Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente.

Los agentes utilizados en regímenes proapoptósicos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también pueden utilizarse en las combinaciones provistas en la presente, los Miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. La regulación por incremento de bcl-2 por lo tanto se ha vinculado con la quimiorresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros anti-apoptósicos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular por disminución la expresión de bcl-2 en tumores, han demostrado beneficio clínico y ahora están en

ensayos de Fase II/III, particularmente los oligonucleótidos antisentido bcl-2 G3139 de Genta. Tales estrategias proapoptósicas que utilizan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2, se discuten en Water JS *et al, J. Clin. Oncol* 18:1812-1823 (2000); y Kitada S *et al, Antisense Res. Dev.* 4:71-79 (1994).

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

Otros compuestos anti-proliferativos útiles en combinación con los Compuestos de Heteroarilo incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2); citocinas tales como el interferón-α e interferón-γ, interleucina-2, y GM-CSF; y anticuerpos para marcadores de superficie celular (por ejemplo, anti-CTLA-4, anti-CD20 (rituximab); anti-CD33). Cuando se utilizan anticuerpos contra marcadores de superficie celular, un agente quimioterapéutico se puede conjugar con el mismo para una orientación específica a la célula tumoral. Los

conjugados adecuados incluyen compuestos radioactivos (por ejemplo, unión de metal a un agente de quelación conjugado con anticuerpos), compuestos citotóxicos, y enzimas activadoras de fármacos (por ejemplo, alinasa, peptidasas, esterasas, anticuerpos catalíticos, etc.), (ver por ejemplo, Arditti *et al., Mol. Cancer Therap.* 4(2):325-331 (2005); Patente Norteamericana No. 6,258,360; incorporada en la presente como referencia).

En algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar con un segundo inhibidor de cinasa que trata específicamente una cinasa oncogénica diferente de la Syk. Dado que los Compuestos de Heteroarilo se dan a conocer en la presente para el tratamiento de neoplasmas hematopoyéticos, también se pueden utilizar otros inhibidores de cinasa compatibles para tratar neoplasmas hematopoyéticos. En algunas modalidades, el segundo inhibidor de cinasa es un inhibidor de la cinasa Abl. La leucemia mielógena crónica es un neoplasma mieloide caracterizado por una proliferación maligna de células madre leucémicas en la médula ósea. La mayoría de las leucemias mielógenas crónicas están asociadas con una anormalidad citogenética por un desplazamiento recíproco t(9;22)(q34;q1 1). Esta anomalía cromosómica da como resultado la generación de una proteína de fusión BCR/ABL con actividad de cinasa activada. Los inhibidores de la actividad de la proteína cinasa de fusión pueden ser efectivos en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica aunque se pueden desarrollar formas resistentes al continuarse el tratamiento. El uso del Compuesto de Heteroarilo en combinación con inhibidores de cinasa Abl puede reducir las oportunidades de células resistentes

tratando específicamente un proceso celular diferente a tratado específicamente por el segundo inhibidor de cinasa. Un inhibidor de la cinasa Abl ejemplificante es 2-fenilaminopirimidina, también conocido como mesilato de imatinib y Gleevec®. Por consiguiente, en algunas modalidades, los Compuestos de Heteroarilo se pueden utilizar en combinación con el inhibidor de cinasa Abl 2-fenilaminopirimidina y sus derivados. En otras modalidades, el segundo inhibidor de cinasa puede ser pirrolo[2-3-d]pirimidina y sus derivados, la cual originalmente se identificó como inhibidores de la cinasa Src. En todavía otras modalidades, el segundo inhibidor de cinasa puede ser tirfostinas y sus derivados (por ejemplo, adafostina), la cual puede afectar la asociación de la cinasa con sus substratos. Otros compuestos inhibidores serán evidentes para el experto en la técnica.

Otros segundos agentes activos útiles en combinación con los Compuestos de Heteroarilo tienen actividad contra la cinasa Syk, a manera de ejemplo y no de limitación, anticuerpos terapéuticos que contienen el dominio Fc o proteínas de fusión, tal como el infliximab o etanercept. En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad autoinmune, tal como aquéllos conocidos en la técnica o referidos en la presente, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una combinación de un Compuesto de Heteroarilo que tiene actividad contra la cinasa Syk y un anticuerpo que contiene el dominio c, tal como el infliximab o etanercept. En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria,

tales como aquéllas conocidas en la técnica y referidas en la presente, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una combinación de un Compuesto de Heteroarilo que tiene actividad contra la cinasa Syk y un anticuerpo que contiene el dominio Fc, tal como infliximab. En una modalidad particular, el Compuesto de Heteroarilo se administra como una terapia crónica, que comienza antes o inmediatamente después de la administración inicial del anticuerpo terapéutico que contiene el dominio Fc o proteína de fusión. Sin limitarse por alguna teoría, se cree que un Compuesto de Heteroarilo con actividad contra cinasa Syk puede extender la vida media en suero de los anticuerpos terapéuticos que contienen el dominio Fc y proteínas de fusión en un sujeto.

Se pueden utilizar uno o más segundos ingredientes activos o agentes en los métodos y composiciones descritas en la presente. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de segundos agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no están limitados a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son miméticos trombopoyéticos o agonistas receptores tales como Rombiplosim y Promacta, anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tal como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tal como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína 90 del choque de calor (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la cinasa receptora del factor 1 de crecimiento similar a la

insulina; inhibidores de la cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial, vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor de factor de crecimiento de la insulina; inhibidor de la aciltransferasa de ácido lisofosfatídico; inhibidores de la cinasa IkB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de la cinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmannin); inhibidores de C-Met (tal como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no están limitados a, agentes y antibioticos anti-cancerígenos de moléculas pequeñas (*por ejemplo*, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con un Compuesto de Heteroarilo varían dependiendo de la indicación específica a tratarse, prevenirse o manejarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de un padecimiento autoinmune inflamatorio o cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleukin; altretamina; ambomicin; acetato de

ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicin; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicin; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; corticosteroides; cactinomicin; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicin; carzelesin; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicin; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicin; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatin; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina;

meturedepa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicin; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicin; pentamustina; sulfato de peplomicin; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicin; plomestano; porfímero sódico; porfiromicin; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicin; clorhidrato de puromicin; pirazofurin; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicin; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrin; estreptozocin; sulofenur; talisomicin; tecogalan sódico; taxotero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de tubulozol; uramustina; uredepa; vapreotida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatin; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no están limitados a: dihidroxivitamina D3 20-epi-1,25; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesin; aldesleukin; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol;

andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; antiandrógenos, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamicin B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesin; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesin; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetrorelix; chlorlns; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicin; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicin A; collismicin B; combretastatin A4; análogo de combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficin 8; derivados de criptoficin A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicin; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatin; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnin B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicin; difenil-espiromustina;

docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorrubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicin SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemen; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; texafirin de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutationa; hepsulfam; heregulin; bisacetamida de hexametileno; hipericin; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarin-N; lanreotida; leinamicin; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelin; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecan; texafirin de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisin;

inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporin; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil-lípido A + pared celular sk de miobacterias; mopidamol; agente anti-cancerígeno de la mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituidas; nafarelin; nagrestip; naloxono+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicin; moduladores de óxido nítrica; antioxidante de nitróxido; nitrulin; oblimersen (Genasense®); bencilguanina O6; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de la citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicin; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxin; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactin; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan-polisulfato sódico; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamida; perilil-alcohol; fenazinomicin; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicin; prednisona; bis-acridona propilo; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulito inmune a base de proteína

A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la fosforilasa del nucleósido de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa de farnesil ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxin; ribozimas; retinamida RII; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión de somatomedin; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentin; espongistatin 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; yodometilato de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurin de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoin; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetron; turosterida; inhibidores de

tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolin B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatin.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxiestradiol, telomestatin, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiples (tal como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifen, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, fluorouracilo, leucovorin, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*por ejemplo*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoldrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac, y etoposida.

De manera similar, se pueden encontrar ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo a las indicaciones a tratarse, prevenirse, o manejar en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente en

su totalidad: Patentes Norteamericanas Nos. 7,189,740, 6,281,230 y 5,635,517; solicitudes norteamericanas nos. 11/085,905, 11/111,188, 11/271,963, 11/284,403, 11/289,723, 11/022,075, 10/411,656, 10/693,794, 10/699,154, y 10/981,189.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, sustancias terapéuticas convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor tal como antidepresivos, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opiáceos, anti-inflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas NMDA, y otras sustancias terapéuticas se encuentran, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentin (Neurontin®), fenitoin (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valpróico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvin, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonin, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserin, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®),

bupropion (Wellbutrin®), mexiletino, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neutrotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto anti-angiogénesis, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a verteporfin, purlitin, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón 2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafin-lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidin-bis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (ver la Patente Norteamericana No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicin y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes Norteamericanas Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genistein, genistin, genistin 6'-O-Mal, genistin 6'-O-Ac, daidzein, daidzin, 6'-O-Mal daidzin, 6'-O-Ac daidzin, glicitein, glicitin, glicitin 6'-O-Mal, biocanin A, formononetin (Patente Norteamericana No. 6,001,368), triamcinolon-acetomida, dexametasona (Patente Norteamericana No. 5,770,589), talidomida, lenalidomida y pomalidomide o una Producto inmunomodulador marca IMiDs®, glutationa (Patente Norteamericana No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), factor b de crecimiento de transformación (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor tipo 2 del activador de plasminógenos

(PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardiacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelio, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otras sustancias terapéuticas para reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxin-oxigenado, diltiazem, nifedipino, un vasodilatador tal como prostaciclina (*por ejemplo*, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatin (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatin (Pravachol®), digoxin, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifen, topotecán, metotrexato, taxotero, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel,

vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoldrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicin, suramin, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (*por ejemplo*, estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorin, corticosteroides, sulfonamida, espiramicin, IgG (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirin; inmunoglobulina; plasma; fármacos para mejora inmunológica tales como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosina; sustancias biológicas tales como, pero no limitadas a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas, e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, agentes tímicos; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimuladores

de las células B (*por ejemplo*, BAFF/BlyS), citocinas (*por ejemplo*, IL-2, IL-4, y IL-5), factores de crecimiento (*por ejemplo*, TGF-β), anticuerpos (*por ejemplo*, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen porciones CpG no metiladas, y vacunas (*por ejemplo*, vacunas virales y de péptidos tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil-monoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, difiunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Rho-D Inmuno Globulina, mofetilo de micofenilato, ciclosporina,

azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetin, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsionantes, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetas, antisicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en sujetos con síndromes de lesiones/daños y relacionados con el SNC. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están

limitados a: esteroides (*por ejemplo*, glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, que incluye, pero no está limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmuno-Globulina Rho-D, mofetilo de micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetin, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo cAMP que incluye, pero no está limitado a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, el cual comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo la IL-II recombinante ("rIL2") y IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12, y IL-18;

interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, y interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; derivados de butiratos o butirato óxido; nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; ver la Patente de Estados Unidos No. 5,800,819); antagonistas del canal Gardos tal como clotrimazol y derivados de triaril-metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de substitutivo de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

Algunos Compuestos de Heteroarilo descritos en la presente son inhibidores de PLK, en particular, PLK1. Por Inhibidor de PLK se entiende un compuesto que exhibe una IC_{50} menor de 10 μM en el ensayo de Inhibición PLK descrito más adelante en los ejemplos o un IC_{50} menor de 10 μM en los ensayos de marcador biológico Cell-Titer Glo ó pTCTP descritos más adelante en los ejemplos; más particularmente un inhibidor PLK es un compuesto que exhibe una IC_{50} menor de 10 μM en el ensayo de Inhibición PLK o una IC_{50} menor de 1 μM en el ensayo de marcador biológico Cell-Titer Glo ó pTCTP utilizando los métodos descritos en los ejemplos más adelante.

Como se describe en la presente, se proporcionan en la presente métodos para regular, modular, unir o inhibir la PLK para el tratamiento o condiciones mediadas por PLK particularmente PLK1. "Regulación, modulación, unión o inhibición PLK" se refiere a la regulación, modulación, unión o inhibición de PLK, particularmente la actividad de PLK1, así como la regulación, modulación, unión o inhibición de PLK, particularmente PLK1. Tales condiciones incluyen ciertos neoplasmas (incluyendo cánceres y tumores) que se han

asociado con PLK, particularmente PLK1, y condiciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada.

También se proporcionan métodos para tratar un neoplasma susceptible a PLK (cáncer o tumor) en un sujeto tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo, el cual método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo descrito en la presente. Cuando se utiliza en la presente "neoplasma susceptible a PLK" se refiere a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PLK, particularmente PLK1. Los neoplasmas que se han asociado con PLK y por lo tanto son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PLK son conocidos en la técnica, e incluyen tumores tanto primarios como metastáticos y cánceres. Ver, por ejemplo, M. Whitfield el al, Nature Reviews/Cancer, 6:99 (2006). Por ejemplo, los neoplasmas susceptibles a PLK incluyen pero no están limitados a cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, carcinoma de células escamosas, carcinoma de la cabeza y cuello, carcinoma esofágico, carcinoma hepatocelular, cáncer de células renales, sarcoma (incluyendo cánceres de tejido conectivo), cáncer de vejiga, glioma y malignidades hematológicas tales como linfoma incluyendo linfomas agresivos y linfoma que no es Hodgkin, y leucemia incluyen leucemias agudas. En una modalidad particular, se proporciona un método para tratar cáncer de seno en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando una

cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. En otra modalidad particular, se proporciona un método para tratar cáncer de ovarios en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. En otra modalidad particular, se proporciona un método para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. En otra modalidad particular, se proporciona un método para tratar cáncer de próstata en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. En otra modalidad particular, se proporciona un método para tratar malignidades hematológicas incluyendo linfoma, tal como linfoma agresivo y linfoma que no es de Hodgkin, y leucemia tal como leucemia aguda en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. Las "leucemias agudas" incluyen tanto leucemias mieloides agudas como leucemias linfoides agudas. Ver, H. Harris, *et al, J Clin. Onc.* 17(12):3835-3849, (1999). "Linfomas agresivos" es un término de la técnica, Ver, J. Chan, *Hematological Onc.* 19:128-150 (2001).

También se proporcionan métodos para tratar una condición caracterizada por proliferación celular inapropiada

en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente. Por "proliferación celular inapropiada" se entiende la proliferación celular resultante de un crecimiento de células inapropiado, proliferación celular resultante de una división celular excesiva, proliferación celular resultante de una división celular a una velocidad acelerada, proliferación celular resultante de una supervivencia celular inapropiada y/o proliferación celular resultante en una célula normal que ocurre a una velocidad normal, lo cual no obstante es indeseable. Las condiciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada incluyen pero no están limitadas a neoplasmas, enfermedades proliferativas de los vasos sanguíneos, enfermedades fibróticas, enfermedades proliferativas de células mesangiales y padecimientos inflamatorios/mediados por el sistema inmune. Las enfermedades proliferativas de vasos sanguíneos incluyen artritis y reestenosis. Las enfermedades fibróticas incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis. Las enfermedades proliferativas de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefrosclerosis maligna y glomerulopatías. Las enfermedades inflamatorias/mediadas por el sistema inmune incluyen psoriasis, sanación de heridas crónicas, rechazo de trasplante de órganos, síndromes de microangiopatía trombótica, y padecimientos neurodegenerativos. La osteoartritis y otros padecimientos dependientes de la proliferación de osteoclastos de resorción ósea en exceso son ejemplos de condiciones caracterizadas por una proliferación

celular inapropiada en la cual la proliferación celular ocurre en células normales a una velocidad normal, aunque no obstante es indeseable.

También se proporcionan métodos para inhibir la proliferación de una célula los cuales métodos comprenden poner en contacto la célula con una cantidad de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente suficiente para inhibir la proliferación de la célula. En una modalidad particular la célula es una célula neoplástica. En una modalidad particular, la célula s una célula inapropiadamente proliferativa. El término "célula inapropiadamente proliferativa" cuando se utiliza en la presente se refiere a células que crecen inapropiadamente (anormalmente), células que se dividen excesivamente o a una velocidad acelerada, células que sobreviven inapropiadamente (anormalmente) y/o células normales que proliferan a una velocidad normal aunque para las cuales la proliferación es indeseable. Las células neoplásticas (incluyendo células cancerígenas) son un ejemplo de células inapropiadamente proliferativas aunque no sean las únicas células inapropiadamente proliferativas.

PLK es esencial para mitosis celular y de acuerdo con esto, se cree que los compuestos que se describen en la presente son efectivos para inhibir la mitosis. La "inhibición de mitosis" se refiere a la inhibición de la entrada en la fase M del ciclo celular, inhibición de la progresión normal de la fase M del ciclo celular una vez que la fase M ha entrado y la inhibición de la salida normal de la fase M del ciclo celular. Por consiguiente, los Compuestos de Heteroarilo que se describen en la presente pueden inhibir la mitosis inhibiendo la entrada de la célula en la mitosis,

inhibiendo la progresión de la célula a través de la mitosis o inhibiendo la salida de la célula de la mitosis. Como un aspecto, se proporcionan métodos para inhibir la mitosis en una célula, los cuales métodos comprenden administrar a la célula una cantidad de un célula que se describe en la presente suficiente para inhibir la mitosis, y en una modalidad particular, la célula es una célula neoplástica. En una modalidad particular, la célula es una célula inapropiadamente proliferativa.

Se proporcionan además el uso de un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la condición mediada por PLK, particularmente PLK1, en un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano). Todavía se proporciona el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma susceptible al PLK en un sujeto, particularmente un mamífero (por ejemplo, un humano). En particular, se proporciona el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de seno. Además, también se proporciona el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de ovario, el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón que no es de células pequeñas, el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata, y el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de malignidades hematológicas, tales como leucemias agudas,

linfomas agresivos y linfomas que no son de Hodgkin. Además se proporciona el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición caracterizada por una proliferación celular inapropiada, para el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula, y para el uso de un Compuesto de Heteroarilo para la preparación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula.

En los métodos de tratamiento y usos anteriormente descritos, un compuesto que se describe en la presente puede emplearse solo, en combinación con uno o más de otros compuestos que se describen en la presente o en combinación con otros agentes terapéuticos y/o en combinación con otras terapias antineoplásticas. En particular, en métodos para tratar condiciones mediadas por PLK y métodos para tratar neoplasmas susceptibles a PLK, combinación con otros agentes quimioterapéuticos, se concibe así como una combinación con terapia quirúrgica y terapia de radicación. El término "quimioterapéutico" que se utiliza en la presente se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico en el sujeto al cual el mismo se administra. Los agentes "quimioterapéuticos" incluyen pero no están limitados a agentes antineoplásticos, analgésicos y anti-eméticos. Cuando se utilizan en la presente, "agentes antineoplásticos" incluyen agentes tanto citostáticos como citotóxicos tales como pero no limitados a quimioterapia citotóxica, terapia hormonal, inhibidores de cinasa dirigidos y anticuerpos monoclonales terapéuticos. Las terapias de combinación que se describen en la presente por consiguiente comprenden la

administración de al menos un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente y el uso de al menos otro método para el tratamiento del cáncer. En una modalidad, las terapias de combinación que se proporcionan en la presente comprenden la administración de al menos un compuesto que se describe en la presente y al menos otro agente quimioterapéutico. Una modalidad particular comprende la administración de al menos un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente y al menos un agente antineoplástico. Como un aspecto adicional, también se proporcionan los métodos de tratamiento y usos que se describen en la presente anteriormente, los cuales comprenden administrar un Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente junto con al menos un agente quimioterapéutico. En una modalidad particular, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplástico. En otra modalidad, se proporciona en la presente una composición farmacéutica como se describe anteriormente que comprende al menos otro agente quimioterapéutico, más particularmente, el agente quimioterapéutico es un agente anti-neoplástico.

Como se describe además en la presente, la administración de otros agentes quimioterapéuticos se puede hacer en la forma de una composición, o administrarse de manera adjunta en combinación con el Compuesto de Heteroarilo. Cuando se proporcionan de manera adjunta, los agentes quimioterapéuticos se pueden administrar, simultáneamente con o secuencialmente con la administración del Compuesto de Heteroarilo.

Los métodos y usos que emplean estas combinaciones pueden comprender la administración del Compuesto de Heteroarilo que se describe en la presente y el segundo

agente activo ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y otros componentes de la formulación y pueden formularse para su administración.

La administración de un Compuesto de Heteroarilo y un segundo agente activo a un sujeto puede tener lugar simultánea o secuencialmente por las mismas rutas o rutas diferentes de administración. La adecuabilidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo mismo (*por ejemplo*, si el mismo se puede administrar oralmente sin descomponerse previo a entrar al flujo sanguíneo) y el padecimiento que se trata. Una ruta de administración para Compuestos de Heteroarilo es oral. Las rutas preferidas de administración para los segundos agentes activos o ingredientes que se describen en la presente, son conocidas para aquellos expertos en la técnica. *Ver, por ejemplo, Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56th ed., 2002).

En una modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente. En otra modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente una vez o dos al día en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 350 mg, o desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá en el agente específico utilizado, el tipo de padecimiento que se trata o

maneja, la severidad y etapa de padecimiento, y la(s) cantidad(es) de un Compuesto de Heteroarilo y cualquier agente activo adicional, opcional, administrado concurrentemente al sujeto.

Además se proporcionan en la presente métodos para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados con terapia convencional que incluyen, pero no está limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Se pueden administrar Compuestos de Heteroarilo y otros ingredientes activos a un sujeto antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con terapia convencional.

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En un aspecto se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco del mismo; y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, parenteral, vía mucosa, transdérmica o tópica.

Los Compuestos de Heteroarilo se pueden administrar a un sujeto oral o parenteralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, tabletas, gránulos, polvo, comprimidos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar mediante métodos comúnmente

empleados utilizando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (*por ejemplo*, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (*por ejemplo*, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacaros o almidón), un desintegrador (*por ejemplo*, almidón, carboximetilcelulosa, almidón hidroxipropilo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (*por ejemplo*, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril-sulfato de sodio), un agente saborizante (*por ejemplo*, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservador (*por ejemplo*, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (*por ejemplo*, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (*por ejemplo*, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (*por ejemplo*, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (*por ejemplo*, agua), y cera base (*por ejemplo*, manteca de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol. La cantidad efectiva del Compuesto de Heteroarilo en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración tanto oral como parental.

La dosis de un Compuesto de Heteroarilo a administrarse

a un sujeto es más bien ampliamente variable y se puede someter al criterio de un practicante de la atención médica. En general, los Compuestos de Heteroarilo se pueden administrar una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en un sujeto, aunque la dosificación anterior puede variarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del sujeto y tipo de administración. En una modalidad, la dosis es de aproximadamente 0.01 neoplasma del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0.05 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0.1 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 0.75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0.25 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 0.5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una modalidad, se da una dosis por día. En cualquier caso, la cantidad del Compuesto de Heteroarilo administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de un padecimiento o enfermedad que comprende la administración de aproximadamente 0.375 mg/día hasta aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 0.75 mg/día hasta aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 3.75 mg/día hasta aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 705 mg/día hasta aproximadamente 55 mg/día o de aproximadamente 18 mg/día hasta

aproximadamente 37 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo a un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de un padecimiento o enfermedad que comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día hasta aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día hasta aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día hasta aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 800 mg/día, ó de aproximadamente 600 mg/día hasta aproximadamente 800 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo a un sujeto en necesidad del mismo. En una modalidad particular, los métodos dados a conocer en la presente comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día ó 800 mg/día de un Compuesto de Heteroarilo a un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y 1400 mg, aproximadamente 125 mg y 1000 mg, aproximadamente 250 mg y 1000 mg, o aproximadamente 500 mg y 1000 mg de un Compuesto de Heteroarilo.

En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 100 mg ó 400 mg de un Compuesto de Heteroarilo.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5

mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg ó 1400 mg de un Compuesto de Heteroarilo.

Un Compuesto de Heteroarilo se puede administrar una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una modalidad particular, se administran dosis de 600 mg ó menos como una dosis diaria y se administran dosis de más de 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

Un Compuesto de Heteroarilo se puede administrar oralmente por razones de conveniencia. En una modalidad, cuando se administran oralmente, un Compuesto de Heteroarilo se administra con comida y agua. En otra modalidad, el Compuesto de Heteroarilo se dispersa en agua o jugo (*por ejemplo*, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

El Compuesto de Heteroarilo también se puede administrar intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, vía mucosa, mediante inhalación, o tópicamente a los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a la discreción del practicante de atención médica, y puede depender en parte del sitio de la condición médica.

En una modalidad, se proporcionan en la presente cápsulas que contienen un Compuesto de Heteroarilo sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente

composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente, o una mezcla del mismo. En una modalidad, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, solución parenterales, comprimidos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en dosificación unitaria, la cual puede ser una tableta o cápsula individual o volumen conveniente de un líquido. En una modalidad, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo a métodos conocidos en química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando un Compuesto de Heteroarilo con un portador o diluyente apropiado y llenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes usuales incluyen, pero no están limitados a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos diferentes tipos, celulosa en polvo, celulosa especialmente cristalina y microcristalina, azucares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos o cereales y polvos comestibles similares.

Las tabletas se pueden preparar mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo, o mediante granulación en seco. Sus formulaciones usualmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegradores así

como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles derivados de celulosa en polvo. En una modalidad, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglutinantes de tabletas típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azucares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes gomas naturales y sintéticas, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, etilcelulosa y ceras también pueden servir como aglutinantes.

Un lubricante podría ser necesario en una formulación de tableta para prevenir que la tableta y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante se puede elegir de tales sólidos deslizables como talco, magnesio y estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de tabletas son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper la tableta y liberar el compuesto. Los mismos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural pulverizada, resinas de interambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetil-celulosa, por ejemplo, se puede utilizar también lauril-sulfato de sodio. Las tabletas se pueden recubrir con azúcar como un sabor y sellador, o con agentes protectores de formación de película para modificar las propiedades de disolución de la tableta. Las composiciones también se pueden formular como tabletas masticables, por ejemplo, utilizando

sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un Compuesto de Heteroarilo como un supositorio, se pueden utilizar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, la cual se puede modificar mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión o fundición. Las bases de supositorios miscibles en agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares, son de amplio uso.

El efecto del Compuesto de Heteroarilo se puede retardar o prolongar mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, un gránulo lentamente soluble del Compuesto de Heteroarilo se puede preparar e incorporar en una tableta o cápsula, o como un dispositivo implantable de lenta liberación. La técnica también incluye hacer gránulos de varias velocidades de disolución y llenando cápsulas con una mezcla de gránulos. Las tabletas o cápsulas se pueden recubrir con una película que resista la disolución durante un periodo previsible de tiempo. Incluso las preparaciones parenterales se pueden hacer de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el Compuesto de Heteroarilo en vehículos oleaginosos o emulsionados que permitan dispersar lentamente el mismo en el suero.

5. EJEMPLOS

Las siguientes abreviaciones se utilizaron en las descripciones y ejemplos:

9-BBN	9-Borabiciclo[3.3.1]nonano
ATP	Adenosin-trifosfato
BSA	Albúmina de suero bovino
DPBS	Solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco

DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP	2,4-Dinitrofenol
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
ESI	Ionización por electrorrociado
FBS	Suero bovino fetal
HEPES	Ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HTRF	Fluorescencia de resolución temporal homogénea
LCMS	Espectrometría de masas de cromatografía líquida
MS	Espectrometría de masas
n-BuLi	n-Butil-litio
NMR	Resonancia magnética nuclear
p-TsOH	Ácido para-toluensulfónico
RPMI	Medio de Roswell Park Memorial Institute
SN	Sobrenadante
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa delgada
TsCl	Cloruro de 4-metilbencensulfonilo
µw	Microondas

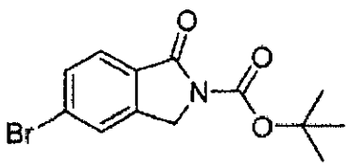
Los compuestos se denominan utilizando la herramienta automática generadora de nombres en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog.

Los siguientes Ejemplos se presentan a manera de ilustración, no como limitación.

5.1 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

5.1.1 Síntesis de Intermediarios

Intermediario 1: 5-bromo-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo



A. 4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo. A una solución ácido de 4-bromo-2-metilbenzóico (1 g, 4.7 mmoles) en metanol (20 mL), se agregó gota a gota dicloruro sulfuroso (1.4 g, 11.7 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. Después de que la TLC (acetato de etilo) indicó que el material de partida se consumió, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron in *vacuo* para dar 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0.8 g, 75% de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

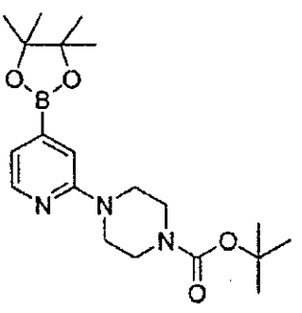
B. 4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo. Una suspensión de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0.8 g, 3.5 mmoles), *N*-bromosuccinimida (0.69 g, 3.8 mmoles), peróxido de benzoilo (15 mg, 0.06 mmoles) en tetraclorometano (10 mL), se sometió a reflujo durante 5 h. Cuando la TLC (acetato de etilo) indicó que el material de partida se consumió, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró para dar 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (0.9 g, 84% de rendimiento).

^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

C. 5-Bromoisoindolin-1-ona. A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (0.8 g, 2.6 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó una solución acuosa de amoniaco (5 mL) en un recipiente sellado, y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 días. El precipitado se recolectó y se secó in *vacuo* para dar 5-bromoisoindolin-1-ona (220 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.62 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H).

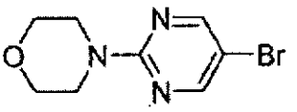
D. 5-Bromo-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de 5-bromoisoindolin-1-ona (40 mg, 0.19 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (41 mg, 0.19 mmoles), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (2.3 mg, 0.02 mmoles) en diclorometano (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Cuando la TLC (acetato de etilo) indicó que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó in *vacuo* para dar 5-bromo-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo (30 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

Intermediario 2: 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo



A. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *ter*-Butilo. Una solución de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0.5 g, 1.729 mmoles) en diclorometano (13 mL) se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (0.265 mL, 1.902 mmoles) seguido por dicarbonato de di-*ter*-butilo (0.377 g, 1.73 mmoles). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto se secó durante toda la noche bajo vacío a temperatura ambiente, 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.606 g, 1.557 mmoles, 90% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 290 $[M-Boc+1]^+$.

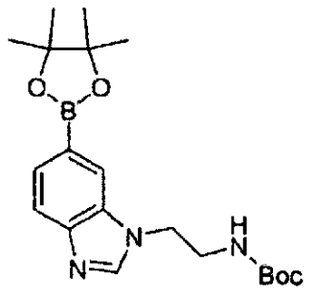
Intermediario 3: 4-(5-Bromopirimidin-2-il)morfolina



A. 4-(5-Bromopirimidin-2-il)morfolina. Una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (0.5 g, 2.58 mmoles) en acetonitrilo (10.5 mL), se trató con morfolina (0-225 g, 2.58 mmoles) y diisopropiletilamina (0.677 mL, 3.88 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida (sólido pegajoso blanco). El residuo no pudo dividirse entre agua y acetato de etilo aunque un sólido blanco se formó al suspender la mezcla en una solución acuosa saturada de cloruro de amoniaco que se

recolectó mediante filtración y se lavó con agua. 4-(5-Bromopirimidin-2-il)morfolina (0.550 g, 2.253 mmol, 87% de rendimiento), se aisló como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 244 $[M]^+$ 246 $[M+2]^+$.

Intermediario 4: 2-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-Benzo[*d*]Imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo



A. 2-(5-Bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo. A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (3 g, 13.7 mmoles), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (2.2 g, 13.7 mmoles) y trietilamina (2.78 g, 27.4 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (25 mL), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción que se concentró bajo presión reducida dio el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15% en éter de petróleo) para dar 2-(5-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo como un sólido amarillo. (3.1 g, 63% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.24 (br s, 1H), 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.47 (s, 4H), 1.48 (s, 9H).

B. 2-(2-Amino-5-bromofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla de 2-(5-bromo-2-nitrofenilamino)-etilcarbamato de *ter*-butilo (2.0 g, 5.57 mmoles), polvo de zinc (3.64 g, 55.70 mmoles), y cloruro de amonio (3.0 g, 55.7 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1, 30

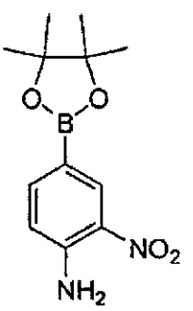
mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo, y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in *vacuo* para dar 2-(2-amino-5-bromofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo (1.65 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 6.79 (dd, J_1=8.1 Hz, J_2=2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.24 (br s, 2H), 1.48 (s, 9H).

C. 2-(6-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. A una mezcla de 2-(2-amino-5-bromofenilamino)-etilcarbamato de *ter*-butilo (1.55 g, 4.7 mmoles) en ácido acético (1 mL), se agregó ortoformiato de trietilo (65 mL) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 0.5 h. El ortoformiato de trietilo se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar 2-(6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (1.4 g, 87% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.24 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* 339.9 $[M+1]^+$.

D. 2-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Después de una mezcla de 2-(6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (1.29 g, 3.81 mmoles),

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.45 g, 5.71 mmoles) y acetato de potasio (0.93 g, 9.51 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se desgasificó tres veces, se agregó clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0.129 g, 0.17 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (0.89 g, 59.3% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.47 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 21H); MS (ESI): *m/z* 388.1 $[M+1]^+$.

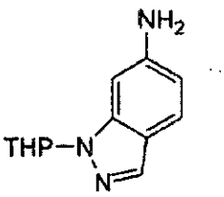
Intermediario 5: 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



A. 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Después de una mezcla de 4-bromo-2-nitro-fenilamina (3.09 g, 13.89 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.9 g, 15.28 mmoles) y acetato de potasio (2.7 g, 27.8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se desgasificó tres veces, se agregó clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (0.3 g, 0.40 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a

100°C durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15% en éter de petróleo) para dar 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3.0 g, 81% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.24 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 12H); MS (ESI): m/z 265.0 $[M+1]^+$.

Intermediario 6: 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-amina



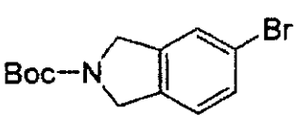
A. 6-Nitro-1*H*-indazol. A una solución agitada de 2-metil-5-nitro-fenilamina (50 g, 0.33 moles) en ácido acético (500 mL) se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (34 g, 0.49 moles) en agua (100 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano) para dar 6-nitro-1*H*-indazol (40 g, 75% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H); MS (ESI): m/z 164.1 $[M+1]^+$.

B. 6-Nitro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-indazol. Una mezcla agitada de 6-nitro-1*H*-indazol (5.0 g, 30 mmoles), 3,4-dihidro-2*H*-piran (5.2 g, 60 mmoles) y ácido 4-metilbencensulfónico (516 mg, 3 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después

de la remoción del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 6-nitro-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (4 g, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 248.1 $[M+1]^+$.

C. 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-amina. A una solución de 6-nitro-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (1.0 g, 4.0 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 20 mL) se agregó polvo de zinc (2.6 g, 40 mmoles) y cloruro de amonio (2.2 g, 40 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y TLC (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) mostró que se consumió el material. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-amina (750 mg, 85% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 218.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 7: 5-Bromoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo

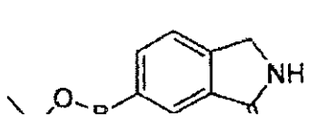


A. 5-Bromoisoindolina. A una solución agitada de 5-bromoisoindolin-1,3-diona (10 g, 0.044 moles) en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio (17.5 g, 0.46 moles) en porciones. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C, y complejo de éter dietílico de

trifluoruro de boro (63 mL, 0.5 moles) se agregó gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría (100 mL) a 0~5°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 mL), y se convirtió en base con la adición de una solución de hidróxido sodio acuoso 6 N a 0~5°C a pH=10. La capa orgánica se lavó con salmuera (4x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se diluyó con éter dietílico (100 mL), y acidificó (pH~2) con solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N a 0°C. La capa acuosa se convirtió en base con solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para producir 5-bromoisoindolina cruda (4 g, 46% de rendimiento) como un aceite café. MS (ESI): *m/z* 199.7 $[M+1]^+$.

B. 5-Bromoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo. A una mezcla de 5-bromoisoindolina (4.0 g, 20 mmoles) y trietilamina (10.1 g, 100 mmoles) en diclorometano (20 mL), se agregó una solución de dicarbonato de di-*ter*-butilo (6.54 g, 30 mmoles) en diclorometano (30 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en petróleo) para dar 5-bromoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo (3.9 g, 65% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 297.7 $[M+1]^+$.

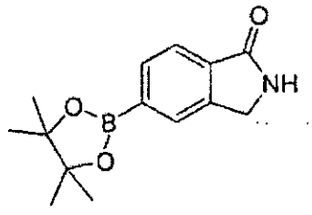
Intermediario 8: 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-



il)isoindolin-1-ona

A. 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona. Una mezcla desgasificada de 6-bromoisoindolin-1-ona (2.8 g, 13.6 mmoles), 4,4,4[1],4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6.9 g, 27 mmoles), acetato de potasio (3.33 g, 34 mmoles) y clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (1 g, 1.3 mmoles) en dioxano (50 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (2.2 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 259.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 9: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona



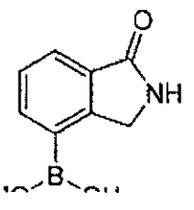
A. 4-Bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo. Una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (22.8 g, 0.1 moles), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (1.64 g, 0.01 moles), y *N*-bromosuccinimida (17.7 g, 0.1 moles) se sometió a reflujo durante toda la noche. El solvente se removió, y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se

separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para producir el 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo crudo (30 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.83 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

B. 5-Bromoisoindolin-1-ona. A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 0.05 moles) en metanol (20 mL) se agregó amonio hidróxido (200 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió, y el residuo se lavó con acetato de etilo y metanol (v/v, 10:1, 110 mL) para dar 5-bromoisoindolin-1-ona (4.5 g, 42% de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.65 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 4.37 (s, 2H).

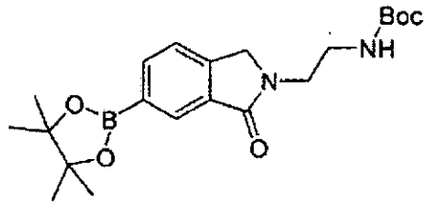
C. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona. Una mezcla desgasificada de 5-bromoisoindolin-1-ona (1.05 g, 5.0 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.54 g, 10 mmoles), acetato de potasio (1.20 g, 12.5 mmoles) y clorhidrato de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0.38 g, 0.5 mmoles) en dioxano (50 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (400 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 259.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 10: Ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico



A. Ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico. A una solución de 4-bromoisoindolin-1-ona (3.0 g, 14.2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se agregó gota a gota *n*-butil-litio (2.5 M en hexano, 12 mL, 30 mmoles) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 1 h a esta temperatura, una solución de trimetilborato (4.41 g, 40.0 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se extinguió mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1N, y el precipitado se recolectó y se lavó con agua para dar ácido 1-oxoisoindolin-4-ilborónico (400 mg, 16% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 178.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 11: 2-(1-Oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo

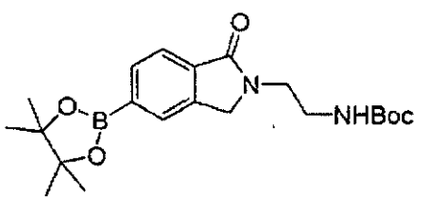


A. 2-(6-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (3 g, 0.01 moles) y 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (3.15 g, 0.02 mmoles) en metanol (50 mL), se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró in *vacuo* para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de

sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (2.5 g, 71% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-NMR (400 MHz, METANOL-d_6) δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.68 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.34 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H).

B. 2-(1-Oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una solución desgasificada de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (750 mg, 2.11 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.07 g, 4.22 mmoles), acetato de potasio (409 mg, 4.22 mmoles) y clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (153 mg, 0.2 mmoles) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró in *vacuo* para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar 2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (600 mg, 71% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.70 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

Intermediario 12: 2-(1-Oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo



A. 2-(5-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5 g, 16.3 mmoles) en metanol (50 mL), se agregó 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (5.12 g, 32 mmoles), y la mezcla se agitó a 65°C durante toda la noche. El solvente se removió, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 2-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (3.58 g, 63% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.50 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H).

B. 2-(1-Oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla desgasificada de 2-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (0.89 g, 2.5 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.27 g, 5.0 mmoles), clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0.19 g, 0.25 mmoles) y acetato de potasio (0.61 g, 6.25 mmoles) en dioxano (25 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 2-(1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (600 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 303.0 $[M-99]^+$.

Intermediario 13: 2-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo

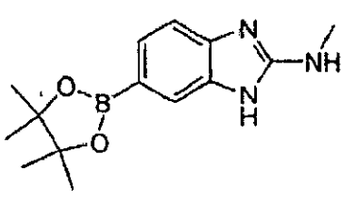
A. 2-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (3.2 g, 13.7 mmoles), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (4.8 g, 30.0 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (100 mL), se agitó a 120°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 2-(4-bromo-2-nitrofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo crudo (5.4 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 305.8 $[M+1]^+$.

B. 2-(2-Amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una solución de 2-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-etilcarbamato de *ter*-butilo (5.4 g, 15 mmoles), polvo de zinc (9.80 g, 150 mmoles), y cloruro de amonio (8.10 g, 150 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in *vacuo* para dar 2-(2-amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo (4.8 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 329.9 $[M+1]^+$.

C. 2-(5-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla de 2-(2-amino-4-bromofenilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo (1.55 g, 4.7 mmoles) en ortoformiato de trietilo (100 mL), se calentó a 100°C durante 1.5 horas. El ortoformiato de trietilo se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo) para dar 2-(5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (3.0 g, 61% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 341.7 $[M+1]^+$.

D. 2-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla desgasificada de 2-(5-bromo-*1H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-etilcarbamato de *ter*-butilo (1.02 g, 3.00 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.29 g, 9.00 mmoles), clorhidrato de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0.23 g, 0.30 mmoles) y acetato de potasio (0.74 g, 7.50 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se calentó a 100°C durante toda la noche bajo nitrógeno. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etilcarbamato de *ter*-butilo (0.90 g, 77% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 388.2 $[M+1]^+$.

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



A. 5-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona. Una solución de 4-bromobencen-1,2-diamina (5 g, 27.0 mmoles), trietilamina (8.1 g, 81.0 mmoles) y trifósgeno (3.96 g, 14.0 mmoles) en dioxano (20 mL), se agitó a 120°C durante toda la noche. El precipitado se recolectó y se lavó con agua para dar la 5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (3 g, 52% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.75 (br s, 2H), 7.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); MS (ESI): *m/z* 212.8 $[M+1]^+$.

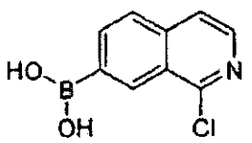
B. 6-Bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una mezcla de 5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (2 g, 9.4 mmoles) en tricloruro de fosforilo (20 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró in *vacuo*. Se agregó agua helada al residuo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La solución se removió in *vacuo* para dar 6-bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.5 g, 69% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 232.7 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-N-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina. Una solución de 6-bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1 g, 4.35 mmoles), trietilamina (1.4 g, 13.8 mmoles) y clorhidrato de metilamina (430 g, 6.42 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) se agitó a 120°C durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (400 mg, 43% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 227.8

$[M+1]^+$.

D. *N*-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina. Una mezcla de 6-bromo-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (500 mg, 2.2 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.13 g, 4.4 mmoles) y acetato de potasio (540 g, 5.5 mmoles) en dioxano (5 mL) se desgasificó tres veces, y se siguió por la adición de clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (170 g, 0.22 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar *N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]-imidazol-2-amina (500 mg, 83% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 273.9 $[M+1]^+$.

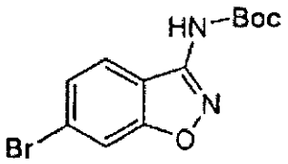
Intermediario 15: Ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico.



A. Ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico. Una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (1 g, 4.1 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno, y triisopropilborato (2.4 g, 11.5 mmoles) se agregó, seguido por adición gota a gota de *n*-butil-litio (5 mL, 1.5 M). La mezcla de reacción se calentó a -20°C por más de 30 min., se extinguió con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se neutralizó con trietilamina a pH = 7. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el

producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilborónico (0.5 g, 58.8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.6 Hz, 1H); MS (ESI): m/z 208.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 16: 6-Bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo



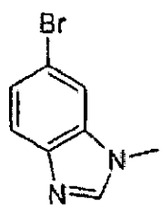
A. 4-Bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo. Una mezcla de oxima de propan-2-ona (730 mg, 10 mmoles) y *ter*-butóxido de potasio (24 mg, 0.58 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 0°C durante 1 h, y 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 5.02 mmoles) se agregó a 0°C. La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (1.2 g, 94% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI): m/z 254.8 $[M+1]^+$.

B. 6-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina. Una solución de 4-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (1.2 g, 4.76 mmoles) en una mezcla de ácido clorhídrico (5 M, 1 mL) y

ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (900 mg, 90% de rendimiento) como una sal clorhídrica. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.76 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.50 (br s, 2H).

C. 6-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla de 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (900 mg, 4.25 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.2 g, 5.1 mmoles), trietilamina (686 mg, 6.8 mmoles) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (72 mg, 0.6 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo (900 mg, 68% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 313.9 $[M+1]^+$.

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



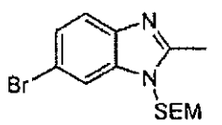
A. 5-Bromo-*N*-metil-2-nitroanilina. A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (10 g, 0.043 moles) en etanol (100 mL) se agregó solución alcohólica de metilamina (3 g, 0.1 moles) lentamente a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para dar 5-bromo-N-metil-2-nitroanilina como un sólido blanco (9

g, 85.7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.80 (dd, J_1=9.2 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J=4.8 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 231.1 $[M+1]^+$.

B. 5-Bromo-*N*-metilbencen-1,2-diamina. 5-Bromo-*N*-metil-2-nitroanilina (9 g, 0.039 moles), cloruro de amonio (53 g, 0.39 moles) y polvo de zinc (21 g, 0.39 moles) se mezclaron en metanol y tetrahidrofurano (v/v, 1:1, 80 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se dividió entre acetato de etilo y agua, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 5-bromo-*N*-metilbencen-1,2-diamina como un sólido (7.5 g, 60% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.87 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 2.66 (d, J=5.2 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 201.1 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una solución de 5-bromo-N-metilbencen-1,2-diamina (7.5 g, 0.037 mmoles) en ácido fórmico (25 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-30% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol como un sólido (6.5 g, 86% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 211.1 $[M+1]^+$.

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

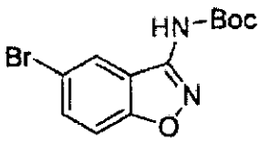


A. 6-Bromo-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol. Una solución de 4-bromobencen-1,2-diamina (3 g, 0.02 mmoles) en ácido acético (20 mL) se agitó a 120°C durante toda la noche. Cuando la TLC (3% diclorometano en metanol) mostró que el material de partida se consumió, la mezcla se ajustó a pH = 7 con solución de carbonato de sodio acuosa, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 6-bromo-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2.8 g, 83% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J_1=8.4 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

B. 6-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una mezcla de 6-bromo-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1 g, 4.76 mmoles) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 226 mg, 5.17 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL), se agitó a 0°C durante 1 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (948 mg, 5.17 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL), se agregó gota a gota a esta temperatura, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró bajo vacío, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.2 g, 75%

de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 341.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 19: 5-Bromobenzo[d]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo

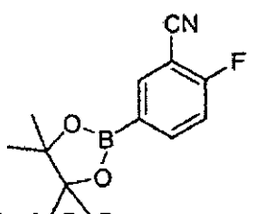


A. 5-Bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo. Una mezcla de oxima de propan-2-ona (730 mg, 10 mmoles) y *ter*-butóxido de potasio (1.12 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL), se agitó a 0°C durante 1 h, y 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 5.02 mmoles) se agregó a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 5-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (800 mg, 64% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.64 (m, 2H), δ (ppm) 7.47 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), δ (ppm) 2.17 (s, 3H), δ (ppm) 2.07 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 254.7 $[M+1]^+$.

B. 5-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina. Una solución de 5-bromo-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo (504 mg, 2.0 mmoles) en una mezcla de ácido clorhídrico (5 M, 1 mL) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (324 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.70 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), δ (ppm) 7.62 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=8.8 Hz, 1H), δ (ppm) 7.35 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.43 (br s, 2H).

C. 5-Bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla de 5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (424 mg, 2.0 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (654 mg, 3.0 mmoles), trietilamina (808 mg, 8.0 mmoles) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (24 mg, 0.2 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo (476 mg, 76% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 313.9 $[M+1]^+$.

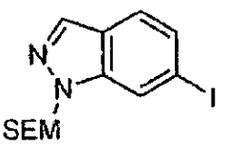
Intermediario 20: 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



A. 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3 g, 0.015 moles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7.6 g, 0.03 moles) y acetato de potasio (3.6 g, 0.038 mmoles) en dioxano (10 mL) se desgasificó tres veces, y se agregó clorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (1.1 g, 1.5 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con 25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-fiuoro-5-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1 g, 27.0% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.05 (m, 2H), 7.37 (t, J=9.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H); MS (ESI): m/z 248.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 21: 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol



A. 6-Nitro-1H-indazol. A una solución de 2-metil-5-nitro-fenilamina (50 g, 329 mmoles) en ácido clorhídrico (5 M, 200 mL), se agregó una solución de nitrito de sodio (45 g, 658 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó in *vacuo* para dar 6-nitro-1H-indazol (40 g, 75% de rendimiento) como una sal de clorhidrato.

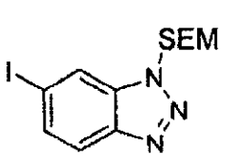
B. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol. A una solución de 6-nitro-1*H*-indazol (8 g, 49 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (80 mL), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 4 g, 100 mmoles) en porciones a 0°C. Después de agitarse a esta temperatura durante 1 h, una solución de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (8.3 g, 50 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (30 mL) se agregó gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-20% en éter de petróleo) para dar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (5.8 g, 40% de

rendimiento). MS (ESI): *m/z* 293.9 $[M + 1]^+$.

C. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina. A una mezcla de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (5.8 g, 19.8 mmoles) y cloruro de amonio (53.5 g, 198 mmoles) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (100 mL, v/v = 1:1) se agregó polvo de zinc (13 g, 198 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo) para dar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (3.5 g, 67% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 263.9 $[M+1]^+$.

D. 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol. A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (3.4 g, 13 mmoles) en ácido clorhídrico (20 mL, 6 M), se agregó una solución de nitrito de sodio (0.9 g, 13 mmoles) en agua (5 mL) a 0°C. Después de agitarse a 30 min., una solución de yoduro de potasio (2.2 g, 13 mmoles) en agua (10 mL) se agregó por más de 30 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó in *vacuo* para dar 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (1.64 g, 33% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 375.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 22: 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*[1,2,3]triazol



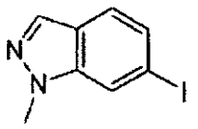
A. 4-Yodobencen-1,2-diamina. A una mezcla de 4-yodo-2-nitroanilina (10 g, 37.8 mmoles) y cloruro de amonio (20 g, 378 mmoles) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (400 mL, v/v=1:1) se agregó polvo de zinc (24.6 g, 378 mmoles) en porciones a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró, y la capa orgánica se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1% en diclorometano) para dar 4-yodobencen-1,2-diamina (7.6 g, 88% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.75 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.59 (br s, 4H).

B. 6-Yodo-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. A una solución de 4-yodobencen-1,2-diamina (6 g, 25.6 mmoles) en ácido sulfúrico acuoso (23.7 mL, 40%), se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.36 g, 34.3 mmoles) en agua (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para dar 6-yodo-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (5.6 g, 90% de rendimiento) como una sal de sulfato. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, J=8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8 Hz, 1H).

C. 6-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]-[1,2,3]triazol. A una mezcla de 6-yodo-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (5.6 g, 20 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL), se agregó sodio hidruro (60% en aceite mineral, 1.44 g, 36 mmoles) en porciones a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 1 h, una solución de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (3.98 g, 24 mmoles) en *N,N*-

dimetilformamida (10 mL) se agregó gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15% en éter de petróleo) para dar 6-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (6.6 g, 88% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 376.2 $[M + 1]^+$.

Intermediario 23: 6-Yodo-1-metil-1*H*-indazol



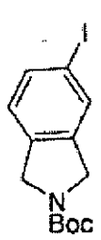
A. 1-Metil-6-nitro-1*H*-indazol. A una solución de 6-nitro-1*H*-indazol (20 g, 0.1 moles) en *N*,*N*-dimetilformamida (250 mL), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 6.0 g, 0.15 moles) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C, y se agregó yodometano (14.2 g, 0.1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (500 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en éter de petróleo) para dar 1-metil-6-nitro-1*H*-indazol (11 g, 62% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 178.7 $[M+1]^+$.

B. 1-Metil-1*H*-indazol-6-amina. A una mezcla de 1-metil-6-nitro-1*H*-indazol (1.77 g, 10 mmoles) y cloruro de amonio (5.3 g, 100 mmoles) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (25 mL, v/v=1:1) se agregó polvo de zinc

(6.5 g, 100 mmoles) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1% en diclorometano) para dar 1-metil-1*H*-indazol-6-amina (1.1 g, 74.8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H).

C. 6-Yodo-1-metil-1*H*-indazol. A una solución de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina (1.0 g, 7 mmoles) en ácido clorhídrico (15 mL, 6 M), se agregó gota a gota a solución nitrito de sodio (0.48 g, 7 mmoles) en agua (2 mL) a 0°C. Después de agitarse a esta temperatura durante 30 min, una solución de yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmoles) en agua (10 mL) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua para dar 6-yodo-1-metil-1*H*-indazol (0.8 g, 44% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

Intermediario 24: 5-Yodoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo



A. 5-Yodoisoindolin-1,3-diona. A una solución de 5-aminoisoindolin-1,3-diona (5 g, 0.03 moles) en ácido

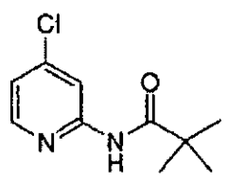
clorhídrico 2 N (20 mL), se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.1 g, 0.03 moles) en agua (10 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0.5 h. Una solución de yoduro de sodio (5.1 g, 0.03 moles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua para dar 5-yodoisoindolin-1,3-diona (4 g, 48% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H).

B. 5-Yodoisoindolina. A una solución agitada de 5-yodoisoindolin-1,3-diona (700 mg, 2.57 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio (974 g, 25.7 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se enfrió a -10°C. El complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro (3.9 mL, 25.7 mmoles), se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría (100 mL) a 0-5°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 mL), y la mezcla se volvió básica con solución de hidróxido de sodio acuosa (6 M) a 0-5°C hasta pH=10. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (4×100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se diluyó con éter de dietilo (100 mL), y se acidificó (pH~2) con solución acuosa de ácido clorhídrico (6 M) a 0°C. La capa acuosa se separó y se volvió básica con solución hidróxido sodio acuosa (6 N), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con

salmuera (3x150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar 5-yodoisoindolina (300 mg, 48% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 245.7 $[M+1]^+$.

C. S-Yodoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de 5-yodoisoindolina (730 mg, 2.95 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.2 g, 5.95 mmoles), trietilamina (600 mg, 5.95 mmoles) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (72 mg, 0.6 mmoles) en diclorometano (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 5-yodoisoindolin-2-carboxilato de *ter*-butilo (800 mg, 79% de rendimiento) como un sólido.

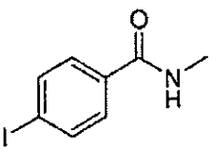
Intermediario 25: *N*-(4-Cloropiridin-2-il)pivalamida



A. *N*-(4-Cloropiridin-2-il)pivalamida. A una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (1.7 g, 13.28 mmoles) y trietilamina (1.61 g, 15.94 mmoles) en diclorometano (30 mL), se agregó gota a gota cloruro de pivaloilo (1.91 g, 15.94 mmoles) a 0°C. Después de que la adición se completó, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con agua tres veces, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se secó in *vacuo* para dar N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (2.67 g, 95.0% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z:

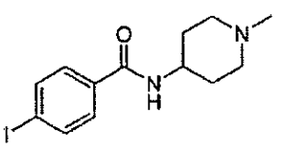
212.8 $[M+1]^+$.

Intermediario 26: 4-Yodo-N-metilbenzamida



A. 4-Yodo-N-metilbenzamida. A una solución de metanamina (15 mL) en agua (15 mL), se agregó gota a gota cloruro de 4-yodo-benzoilo (6 g, 22.6 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante TLC. Después de 5 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 4-yodo-N-metilbenzamida (4.0 g, 68% de rendimiento), la cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 262.1 $[M+1]^+$.

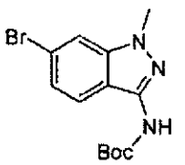
Intermediario 27: 4-Yodo-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida



A. 4-Yodo-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida. A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (0.91 g, 8 mmoles) y trietilamina (1.21 g, 12 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó gota a gota cloruro de 4-yodo-benzoilo (1.06 g, 4 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 4-yodo-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (1.10 g, 79.7% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.72 (m, 2H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H),

5.92 (br s, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.79 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.97 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.57 (m, 3H).

Intermediario 28: 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo



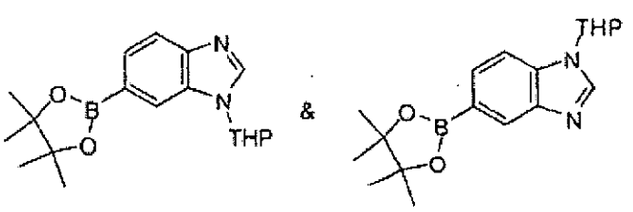
A. 6-Bromo-1*H*-indazol-3-amina. A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2 g, 10 mmoles) en butan-1-ol (30 mL), se agregó gota a gota hidrato de hidrazina (2 mL, 40 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó in *vacuo* para dar 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2.11 g, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.47 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.42 (br s, 2H).

B. 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina. A una solución de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2.11 g, 10 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.4 g, 10 mmoles) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C, y se agregó yodometano (1.42 g, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó sobre columna de

gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-25% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (1.36 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.60 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); MS (ESI): m/z 326.1 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo. Una mezcla de 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (1.36 g, 6 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (2.62 g, 12 mmoles), trietilamina (1.22 g, 12 mmoles) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (24 mg, 0.2 mmoles) en diclorometano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-ilcarbamato de *ter*-butilo (480 mg, 25% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* 426.1 $[M+1]^+$.

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



A. 6-Bromo-1*H*-benzo[d]imidazol. Una mezcla de 4-

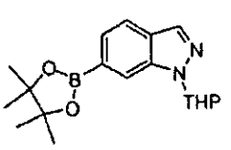
bromobencen-1,2-diamina (2 g, 0.011 moles), ortoformiato de trietilo (10 mL) y *p*-toluensulfonato de piridinio (300 mg, 0.001 moles), se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó in *vacuo*. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.3 g, 65% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.60 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.32 (m, 1H).

B. 6-Bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[d]-imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[d]-imidazol. Una mezcla de 6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.3 g, 6.6 mmoles), 3,4-dihidro-2*H*-piran (7 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (300 mg, 1.57 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-10% en éter de petróleo) para dar una mezcla de 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*c*]imidazol (800 mg, 44% de rendimiento).

C. 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (800 mg, 2.8 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolano) (1.4 g, 5.6 mmoles), acetato de paladio (65 mg, 0.28 mmoles), trifenilfosfina (220 mg, 0.84 mmoles) y fosfato de potasio (1 g, 4.7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para dar una mezcla de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (470 mg, rendimiento 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.48 (s, 0.55 H), 8.42 (s, 0.45 H), 7.95 (s, 0.45 H), 7.93 (s, 0.55 H), 7.60-7.54 (m, 2H), 5.79 (dd, J_1=10.4 Hz, J_2=2.0 Hz, 0.55 H), 5.69 (dd, J_1=10.4 Hz, J_2=2.0 Hz, 0.45 H), 3.99 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.20-1.60 (m, 6H), 1.32 (s, 12H).

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



A. 6-Bromo-1*H*-indazol. Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (2 g, 10 mmoles) e hidrazina acuosa (10 mL, 85%) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato al 10-20% de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1*H*-indazol (1.3 g, 68% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.17 (br s, 1H),

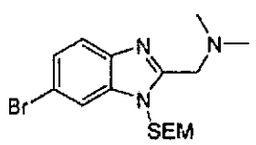
8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J_1=8.8 Hz, J_2=1.6 Hz, 1H).

B. 6-Bromo-1-tetrahidro-2*H*-piran-1-il)-1*H*-indazol. Una mezcla de 6-bromo-1*H*-indazol (1.3 g, 6.6 mmoles), 3,4-dihidro-2*H*-piran (7 mL) y ácido p-toluensulfónico (300 mg, 1.57 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (800 mg, rendimiento 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J_1=8.4 Hz, J_2=1.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, J_1=9.6 Hz, J_2=2.4 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H).

C. 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol. Una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (800 mg, 2.8 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.4 g, 5.6 mmoles), acetato de paladio (65 mg, 0.28 mmoles), trifenilfosfina (220 mg, 0.84 mmoles) y fosfato de potasio (1 g, 4.7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5-15% en éter de petróleo) para dar

1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (470 mg, 51% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.98 (dd, J_1=9.6 Hz, J_2=2.4 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 239 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

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



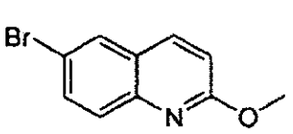
A. 6-Bromo-2-(clorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Una mezcla de 4-bromobencen-1,2-diamina (1.8 g, 0.01 moles) y clorhidrato de 2-cloroacetimidato de etilo (1.59 g, 0.01 moles) en etanol anhidro (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se vertió en agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró in *vacuo* para proporcionar 6-bromo-2-(clorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2.0 g, 82% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 246.7 $[M+1]^+$.

B. 1-(6-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetil-metanamina. Una mezcla de 6-bromo-2-(clorometil)-1*H*-benzo[*d*]-imidazol (2.0 g, 8.23 mmoles) y solución acuosa de dimetilamina (6.7 g, 0.04 moles) en acetonitrilo (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar 1-(6-

bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (1.2 g, 57.7% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 255.8 $[M+1]^+$.

C. 1-(6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo-[*d*]-imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina. A una solución de 1-(6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (1.1 g, 4.35 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio (191 mg, 4.78 mmoles) en porciones bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min., (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (794 mg, 4.78 mmoles), se agregó y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se agregó agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para dar 1-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (1.2 g, 72.3% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 385.9 $[M+1]^+$.

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



A. 3,4-Dihidroquinolin-2(1*H*)-ona. Una mezcla de ácido (*E*)-3-(2-nitrofenil)acrílico (60 g, 0.31 moles) y paladio sobre carbón vegetal (10% p/p, 6 g) en metanol (1 L) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para dar 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (36 g, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.01 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 2.80 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.38 (t, *J*=7.2 Hz, 2H).

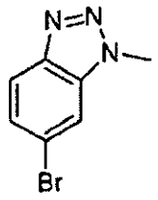
B. 6-Bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona. Una mezcla de 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (10 g, 0.068 moles) y *N*-bromosuccinimida (4.3 g, 0.075 moles) en diclorometano (300 mL) se calentó a 80°C durante toda la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (9.5 g, 62% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 226.1 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-2-cloroquinolina. Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (1 g, 4.4 mmoles), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1 g, 4.5 mmoles) y oxitricloruro de fósforo (3 mL) en tolueno (10 mL) se agitó a 90°C durante toda la noche. El solvente se evaporó in *vacuo*, el residuo se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-2-cloroquinolina (960 mg, 91% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 1H).

D. 6-Bromo-2-metoxiquinolina. El metal sódico (95 mg, 4.1 mmoles) se disolvió en metanol anhidro (50 mL), y se agregó 6-bromo-2-cloroquinolina (500 mg, 2.1 mmoles), luego

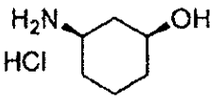
la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar 6-bromo-2-metoxiquinolina (483 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

Intermediario 33: 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzotriazol



A. 6-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. A una solución de 5-bromo-N^1-metilbencen-1,2-diamina (1.6 g, 8 mmoles) en ácido clorhídrico (5 M, 20 mL), se agregó una solución de nitrito de sodio (1.1 g, 16 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se neutralizó a pH=7~8 con bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (800 mg, 47% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J_1=8,8 Hz J_2=1.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H); MS (ESI): m/z 212.2 $[M+1]^+$.

Intermediario 34: Clorhidrato de (±)-*cis*-3-aminociclohexanol



A. 2-(Ciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona. La resina de trifenilfosfina soportada (12.01 g, 30.6 mmoles), isoindolin-1,3-diona (5.01 g, 34.1 mmoles), y ciclohex-2-enol (3.05 mL, 30.6 mmoles) se pesaron en un matraz de 200 mL. Se agregó tetrahidrofurano (60 mL). La mezcla se agitó y se enfrió a 0°C, luego se agregó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (6.5 mL, 33.4 mmoles) por más de 2 minutos. La reacción se agitó y se dejo calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se filtró a través de celite utilizando acetato de etilo, luego se concentró hasta un sólido amarillo. El material se disolvió en acetato de etilo caliente (~40 mL), y se agregaron hexanos (~15 mL) para iniciar la cristalización del subproducto. El sobrenadante amarillo se decantó, se concentró, luego se re-disolvió en tetrahidrofurano y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para proporcionar 2-(ciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona (3.2053 g, 14.10 mmol, 46.1% de rendimiento). (ESI): *m/z* 228.6 $[M+1]^+$.

B. Intermediario A. En un matraz de 200 mL se agregaron 2-(ciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona (3.2053 g, 14.10 mmoles), cloroformo (50 mL) y etanol (2.0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente, y se agregó N-bromosuccinimida (3.19 g, 17.92 mmoles) (recién recristalizado a partir de agua caliente). El matraz se cubrió y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la reacción se apagó mediante la adición de solución de bisulfito de sodio al 10%, luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica

se removió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, luego se re-disolvió en diclorometano y se aplicó a una columna Biotage 40+M. El producto se eluyó utilizando acetato de etilo al 0-20%/hexanos, produciendo el Intermediario A deseado (1.975 g, 5.61 mmoles, 39.8% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.78 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=14.45 Hz, 1H), 2.06-2.30 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=14.84 Hz, 1H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.15 (t, *J*=7.03 Hz, 3H).

C. (±)-2-((1S,2R,3R)-2-Bromo-3-hidroxiciclohexil)-isoindolin-1,3-diona. El Intermediario A (1.975 g, 5.61 mmoles) se disolvió en metanol (25 mL), y se agregó ácido clorhídrico 2N (ac.) (5 mL, 10.00 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se filtró a través de una frita del medio, y el sólido blanco se lavó con agua. El sólido se secó a rt *in vacuo* para proporcionar (±)-2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona (1.2218 g, 3.77 mmoles, 67.2% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.68-8.13 (m, 4H), 5.39 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 4.42-4.78 (m, 1H), 4.25 (td, J=I 1.71, 4.30 Hz, 1H), 3.47-3.71 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 1H). (ESI): m/z 326.5 $[M+1]^+$.

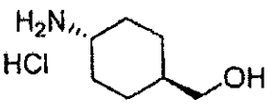
D. (±)-*cis*-2-(3-Hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona. La (±)-2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindolin-1,3-diona (1.0933 g, 3.37 mmoles), tributilestanano (1.10 mL,

4.15 mmoles), tolueno (18 mL), metanol (2 mL), y (*E*)-2,2'-(diazen-1,2-diil)bis(2-metilpropan-nitrilo) (AIBN) (0.039 g, 0.236 mmoles) se agregaron a un matraz de 100 mL. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno, y el aparato enjuagó con nitrógeno. El matraz se colocó entonces en un baño de aceite a 120°C para agitarse. Después de 16 h, el análisis LCMS mostró una relación de producto: material de partida ~1:1. Otra porción de tributilestanano (1.1 mL, 3.37 mmoles) y (*E*)-2,2'-(diazen-1,2-diil)bis(2-metilpropan-nitrilo) (AIBN) (0.051 g, 0.311 mmoles) se agregaron a la reacción, y la solución se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción enfriada se concentró entonces hasta un semi-sólido blanco, se re-disolvió en tetrahidrofurano y metanol, y se aplicó a una columna Biotage 40+M. La cromatografía instantánea en acetato de etilo/hexano al 10-60% proporcionó la (±)-*cis*-2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindolin-1,3-diona deseada (0.5213 g, 2.125 mmoles, 63.0% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.78-7.91 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 2H), 4.18 (t, *J*=12.49 Hz, 1H), 3.71 (td, *J*=10.25, 5.27 Hz, 1H), 2.27 (q, *J*=11.84 Hz, 1H), 1.98-2.19 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=12.49 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 1.25-1.44 (m, 3H). (ESI): m/z 246.4 $[M+1]^+$.

E. Clorhidrato de (±)-*cis*-3-aminociclohexanol. En un matraz que contiene (±)-*cis*-2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindolin-1,3-diona (0.5213 g, 2.125 mmoles) se agregaron etanol (10 mL), luego hidrato de hidrazina (0.12 mL, 2.474 mmoles). El matraz se cubrió y se colocó para agitarse en un baño de aceite a 80°C. Dentro de 5 h todo se ha disuelto. Después de 20 h, se agregó más hidrazina (0.04 mL) a la

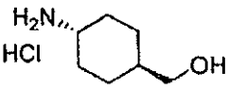
reacción, y la reacción se calentó a reflujo durante otras 5 h, punto en el cual la TLC mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen, luego se agregó 1 mL de HCl concentrado. La lechada se concentró hasta un sólido, y el sólido se trituró con agua, que se filtró para remover el precipitado sólido. El filtrado se concentró para proporcionar el clorhidrato de (±)-*cis*-3-aminociclohexanol (0.3338 g, 2.201 mmoles, 104% de rendimiento) como una sal HCl. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.04 (br s, 3H), 3.32-3.54 (m, 1H), 2.96 (d, *J*=4.69 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 1.57-1.90 (m, 3H), 1.08-1.33 (m, 3H), 0.93-1.07 (m, 1H).

Intermediario 35: Clorhidrato de *trans*-(4-aminociclohexil)-metanol



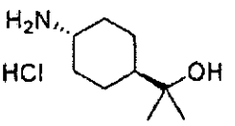
A. Clorhidrato de *trans*-(4-aminociclohexil)metanol. El ácido *trans*-4-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico (2.5 g, 10.28 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y luego se agregó con complejo de tetrahidrofurano de borano 1M (10.28 mL, 10.28 mmoles). La solución se calentó a 60°C y luego se agregó gota a gota metanol (25 mL) a la reacción. La reacción se agitó 30 min y luego se concentró. El residuo se agregó con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano, se agitó durante 5 min y luego se concentró. El sólido se trituró en metanol al 10% en acetato de etilo para dar un sólido blanco (1.11 g, 6.70 mmoles, 65.2% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 230.4 $[M]^+$.

Intermediario 36: Clorhidrato de *cis*-(4-aminociclohexil)-metanol



A. Clorhidrato de *cis*-(4-aminociclohexil)metanol. Se agregó ácido *cis*-4-aminociclohexancarboxílico (2 g, 13.97 mmoles) con tetrahidrofurano (100 mL) y complejo de sulfuro de borano-metilo (13.26 mL, 140 mmoles). La solución se calentó a 60°C durante 24 h bajo nitrógeno. La reacción se apagó con metanol y luego se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100% en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y luego se agregaron cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La solución se concentró y luego se trituró con metanol al 10% en acetato de etilo para dar un sólido blanco (1.6 g, 9.66 mmoles, 69.1% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 130.1 $[M]^+$.

Intermediario 37: Clorhidrato de *trans*-2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol

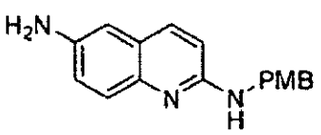


A. 4-(*ter*-Butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxilato de *trans*-metilo. El ácido *trans*-4-(*ter*-butoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico (2 g, 8.22 mmoles), yodometano (0.771 mL, 12.33 mmoles), carbonato de potasio (3.41 g, 24.66 mmoles), y acetona (20 mL) se calentaron en un matraz de presión a 70°C durante 16 h. La reacción se filtró, se concentró, y luego se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y luego se trituraron

en hexanos para dar un sólido blanco (1.08 g, 4.20 mmoles, 51.1% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 258.4 $[M]^+$.

B. Clorhidrato de *trans*-2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol. El 4-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxilato de *trans*-metilo (0.5 g, 1.943 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y luego se enfrió en -78°C bajo nitrógeno. Se agregó bromuro de metilmagnesio (6.48 mL, 19.43 mmoles, 3M en éter de dietilo) y la reacción se dejo calentar a temperatura ambiente por más de 18 h. La reacción se apagó mediante la adición de cloruro de amonio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró para dar un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 158.3 $[M+1]^+$.

Intermediario 38: N^2-(4-metoxibencil)-quinolin-2,6-diamina



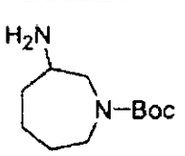
A. 2-Cloro-6-nitroquinolina. A una mezcla de 6-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (1.5 g, 7.8 mmoles) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1.77 g, 7.8 mmoles) en tolueno (20 mL), se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (3.75 mmoles), y la solución resultante se calentó a 90°C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se apagó mediante la adición de 50 mL de agua helada. La mezcla se volvió básica con solución de hidróxido de sodio acuosa 4N a pH = 7. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etilo éter, y se secó bajo alto vacío para dar 2-cloro-6-nitroquinolina (550 mg, 34% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

9.15 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.15 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H).

B. *N*-(4-Metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina. Una mezcla de 2-cloro-6-nitroquinolina (500 mg, 2.4 mmoles) y 4-metoxibencilamina (10 mL) se calentó a 120°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), y la capa orgánica se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2-10% en éter de petróleo) para dar *N*-(4-metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina (96 mg, 13% de rendimiento) como un líquido cordonado. MS (ESI): *m/z* 309.9 $[M+1]^+$.

C. N^2-(4-Metoxibencil)quinolin-2,6-diamina. A una solución de N-(4-metoxibencil)-6-nitroquinolin-2-amina (96 mg, 0.31 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 20 mL), se agregaron polvo de zinc (202 mg, 3.1 mmoles) y cloruro de amonio (167 mg, 3.1 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los análisis TLC y LCMS mostraron que la reacción se completó. Después de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-50% en éter de petróleo) para dar N^2-(4-metoxibencil)quinolin-2,6-diamina (50 mg, 57.7% de rendimiento) como un líquido. MS (ESI): *m/z* 279.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 39: 3-Aminoazepan-1-carboxilato de (±)-*ter*-butilo



A. (±)-Azepan-3-amina. A una solución de (±)-3-aminoazepan-2-ona (3.65 g, 28.5 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó tetrahidruro de aluminio-litio (2.71 g, 71.3 mmoles) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejo calentar hasta temperatura ambiente, luego se sometió a reflujo durante 5 días. Se agregó lentamente agua, y la mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (3x100 mL). La fase de tetrahidrofurano combinada se evaporó in *vacuo* para dar azepan-3-amina (2.28 g, 69.5% de rendimiento) como un aceite amarillo, el cual se utilizó para la siguiente etapa directamente. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 2.85 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 9H); MS (ESI): *m/z* 115.3 $[M+1]^+$.

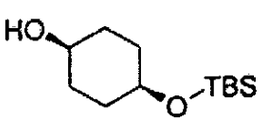
B. (±)-*N*-Bencilidenazepan-3-amina. A una solución de (±)-azepan-3-amina (2.28 g, 0.02 moles) en diclorometano (100 mL), se agregó benzaldehído (2.54 g, 0.024 moles), seguido por sulfato de sodio anhidro (3.41 g, 0.024 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar la (±)-N-bencilidenazepan-3-amina cruda (4.61 g), la cual se utilizó en la siguiente etapa directamente. MS (ESI): *m/z* 203.4 $[M+1]^+$.

C. 3-(Bencilidenamino)azepan-1-carboxilato de (±)-*ter*-butilo. A una mezcla de (±)-N-bencilidenazepan-3-amina (4.04 g, 0.02 mmoles) y trietilamina (6.06 g, 0.06 mmoles) en diclorometano (60 mL), se agregó gota a gota una solución de dicarbonato de di-*ter*-butilo (5.18 g, 0.024 mmoles) en diclorometano (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la mezcla

se extrajo con diclorometano (3x50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el 3-(bencilidenamino)azepan-1-carboxilato de (±)-*ter*-butilo crudo (4.98 g) como un líquido cordonado. MS (ESI): *m/z* 303.2 $[M+1]^+$.

D. 3-Aminoazepan-1-carboxilato de (±)-*ter*-butilo. Una solución de 3-(bencilidenamino)azepan-1-carboxilato de *ter*-butilo (1 g, 3.31 mmoles) en una mezcla de ácido acético y diclorometano (1:4, 20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se removió, y el residuo se volvió básico con solución de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano) para dar 3-aminoazepan-1-carboxilato de (±)-*ter*-butilo (360 mg, 42% de rendimiento para tres etapas). ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 8H); MS (ESI): *m/z* 215.4 $[M+1]^+$.

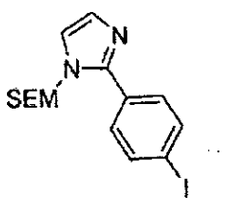
Intermediario 40: *cis*-4-(*ter*-Butildimetilsililoxi)-ciclohexanol



A. *cis*-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexanol. A una solución de *cis*-ciclohexan-1,4-diol (500 mg, 4.31 mmoles) y *ter*-butilclorodimetilsilano (650 mg, 4.31 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), se agregó gota a gota una solución de trietilamina (436 mg, 4.31 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (21 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C

durante una 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para dar *cis*-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)-ciclohexanol (420 mg, 42.4% de rendimiento) como un líquido. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 3.81 (m, 2H), 1.84 (m, 8H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

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

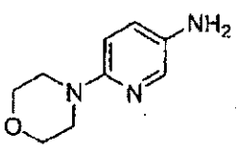


A. 2-(4-Yodofenil)-1*H*-imidazol. A una solución de 4-yodobenzaldehído (500 mg, 2.16 mmoles) en metanol (20 mL) se agregaron oxalaldehído (40%) (5 mL) y solución acuosa al 25% de hidróxido de amonio (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éster de petróleo, y se secó bajo alto vacío para dar 2-(4-yodofenil)-1*H*-imidazol (500 mg, 86% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 270.9 $[M+1]^+$.

B. 2-(4-Yodofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol. A una solución de 2-(4-yodofenil)-1*H*-imidazol (268 mg, 1 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60 mg, 1.5 mmoles) a 0°C en porciones. Después de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora,

(2-(clorometoxi)etil)trimetil-silano (196 mg, 1.2 mmoles) se agregó gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 veces, la capa orgánica se concentró y se lavó con solución de cloruro de sodio saturada 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar 2-(4-yodofenil)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (217 mg, 54.7% de rendimiento) como un líquido, el cual se utilizó para la siguiente etapa directamente. MS (ESI): m/z 400.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 42: 6-Morfolinopiridin-3-amina

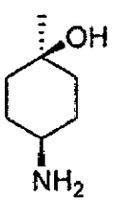


A. 4-(5-Nitropiridin-2-il)morfolina. La 2-bromo-5-nitropiridina (1 g, 5 mmoles) se disolvió en morfolina (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con *n*-hexano, se secó bajo alto vacío para dar 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina (0.9 g, 90% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 9.04 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.75 (m, 4H).

B. 6-Morfolinopiridin-3-amina. A una solución de 4-(5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (0.8 g, 3.83 mmoles) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (v/v, 1:1, 40 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de amonio (2.07 g, 38.3 mmoles), seguido por polvo de zinc (2.49 g, 38.3 mmoles), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se enjuagó con metanol. Los filtrados combinados se

concentraron, y el residuo se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para producir el producto crudo, el cual se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-70% en éter de petróleo) para dar 6-morfolinopiridin-3-amina (330 mg, 48.2% de rendimiento) como un sólido negro. ^{1}H NMR (400MHz, δ (ppm) 7.59 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.16 (m, 4H); MS (ESI): m/z 180.0 $[M+1]^+$.

Intermediario 43: *cis*-4-Amino-1-metilciclohexanol



A. *trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexanol. El *trans*-4-aminociclohexanol (15.69 g, 136 mmoles) y bicarbonato de sodio (37.8 g, 450 mmoles) se suspendieron en etanol (300 mL), se trataron con cloruro de bencilo (45.9 mL, 395 mmoles) y se agitaron a 75°C durante 16 h. La suspensión se filtró y el filtrado resultante se concentró para dar un sólido amarillo ceroso. El sólido se disolvió entonces en cloruro de metileno (400 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1N (2 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido ceroso blancuzco que al permanecer a temperatura ambiente formó un líquido amarillo que contiene un sólido ceroso el cual mostró tanto el producto como el cloruro de bencilo en exceso mediante TLC. Este material se disolvió en éter (300 mL) y el producto se extrajo como la sal de amina con ácido clorhídrico acuoso

1N (1 x 300 mL). La TLC indicó cloruro de bencilo en capa etérea y el producto en capa acuosa. La capa acuosa se lavó entonces con acetato de etilo (200 mL) antes de neutralizarlo utilizando hidróxido de sodio acuoso 6N, seguido por hidróxido de sodio acuoso 1N y se extrajo como la amina libre utilizando acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto como un sólido blanco (37.12 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.31 (dt, J = 7.26, 14.47 Hz, 8H), 7.17-7.23 (m, 2H), 4.42-4.46 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.26-3.33 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 1H), 1.71-1.88 (m, 5H), 1.34-1.46 (m, 2H), 0.91-1.12 (m, 3H). R_f = 0.11 (TLC, 20% acetato de etilo en hexano); MS (ESI) m/z 296.5 $[M+1]^+$.

B. 4-(Dibencilamino)ciclohexanona. Una solución de sulfóxido de dimetilo (5.77 mL, 81 mmoles) en cloruro de metileno (20 mL) se agregó gota a gota, a una solución de cloruro de oxalilo (3.26 mL, 37.2 mmoles) en cloruro de metileno (150 mL) agitando a -78°C. Después de agitarse durante 15 min a -78°C, se agregó gota a gota una solución de *trans*-4-(dibencilamino)ciclohexanol (10.0 g, 33.9 mmoles) en cloruro de metileno (100 mL). Después de agitarse a -78°C durante otros 15 min, trietilamina (23.59 mL, 169 mmoles) se agregó gota a gota y la reacción se dejo calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción apareció como una suspensión y se lavó con salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite incoloro que se purificó utilizando cromatografía de columna instantánea de gel de sílice (acetato de etilo al 5-100% en hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (8.11 g,

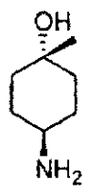
82% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, δ (ppm) 7.35-7.39 (m, 4H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.06 (td, J = 2.81, 6.43 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 4.27, 12.49 Hz, 2H). R_f = 0.36 (TLC, acetato de etilo al 20% en hexano); MS (ESI) m/z 294.4 $[M+1]^+$.

C. *cis*-4-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol y *trans*-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol. Una solución de bromuro/éter de metilmagnesio 3.0 M (11.95 mL, 35.8 mmoles) en éter seco (100 mL), se agregó gota a gota por más de 15 min a una solución de 4-(dibencilamino)ciclohexanona (8.09 g, 27.6 mmoles) en éter seco (200 mL). La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se encontró que la reacción sólo se completó al 75% mediante NMR y LCMS (utilizando TIC). Se agregó bromuro/éter de metilmagnesio 3.0 M adicional (3 mL, 9 mmoles) y la mezcla se agitó otros 20 h. La mezcla de reacción se apagó cuando se vertió cuidadosamente en una solución de cloruro de amonio acuoso (250 mL), que causa la formación de un precipitado. Ambas capas (y suspensión) se agitaron 10 min, haciendo que todo el precipitado se fuera a la solución. La capa etérea se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite incoloro que se purificó utilizando cromatografía de columna instantánea de gel de sílice (acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para separar los isómeros *cis* y *trans* (*cis*: R_f= 0.33; *trans*: R_f= 0.20, acetato de etilo al 20% en hexanos). Ambos isómeros requirieron cromatografía adicional. Las fracciones que contienen el material *cis* se purificaron utilizando cromatografía de columna instantánea de gel de sílice (acetato de etilo al 0-

20% en hexano) para dar el producto como un sólido blanco (1.54 g, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.32-7.37 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 2.29-2.40 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.54 (d, 4H), 1.07-1.19 (m, 2H), 1.02 (s, 3H). El isómero *trans* también necesito cromatografía de columna (acetato de etilo al 0-20% en hexano) para dar el isómero trans como un sólido blanco (1.70 g, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.32-7.37 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.16-7.24 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 2.33-2.44 (m, 1H), 1.69 (d, J = 10.15 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 12.20 Hz, 2H), 1.36-1.49 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 2H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z 310.5 $[M+1]^+$.

D. *cis*-4-Amino-1-metilciclohexanol. El *cis*-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (0.770 g, 2.488 mmoles) se disolvió en etanol (25 mL), se trató con hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (0.349 g, 2.488 mmoles) y se agitó bajo a balón lleno con hidrógeno durante 2 días. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado resultante se concentró para dar el producto como un sólido gris pálido (0.308 g, 96% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.42 (tt, 1H), 1.29-1.54 (m, 6H), 1.18-1.29 (m, 2H). MS (ESI) m/z 130.1 $[M+1]^+$.

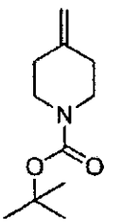
Intermediario 44: *trans*-4-Amino-1-metilciclohexanol



A. *trans*-4-Amino-1-metilciclohexanol. El *trans*-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (0.787 g, 2.54 mmoles) se disolvió en etanol (25 mL), se trató con hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (0.357 g, 2.54 mmoles) y se agitó bajo un

globo lleno con hidrógeno durante 16 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el producto como un sólido blancuzco (0.311 g, 95% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3.44 (q, J = 6.98 Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 3.83, 12.96 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 13.03 Hz, 2H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.00-1.15 (m, 6H). MS (ESI) m/z 130.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 45: 4-Metilenpiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

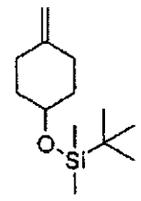


A. 4-Metilenpiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo. A una solución de 1-bencil-4-metilenpiperidina (1.0 g, 5.34 mmoles) en diclorometano (53.4 mL) a 0°C se agregó gota a gota carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (0.840 g, 5.87 mmoles). La reacción se calentó entonces a temperatura de reflujo del solvente durante 2 h. El solvente se removió bajo presión reducida y se reemplazó con metanol (20 mL). La solución se calentó entonces a 75°C durante 4 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 5 mL de una solución acuosa 0.5 N de HCl. La solución se lavó con éter de dietilo 3 veces y la fase acuosa se evaporó a sequedad. El agua se hizo azeotrópica con metanol (2 x 5 mL). El análisis LCMS confirmó el consumo del material de partida. El material (agujas incoloras) se utilizó sin purificación adicional.

Una solución de clorhidrato de 4-metilenpiperidina (0.714 g, 5.34 mmoles) en diclorometano (39.6 mL), se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (1.563 mL, 11.21 mmoles)

seguido por dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.240 mL, 5.34 mmoles). El baño se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-20% en hexanos). El 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.974 g, 4.94 mmoles, 92% de rendimiento) se aisló como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 4.75 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.86 Hz, 4H), 2.11-2.21 (m, 4H), 1.40-1.47 (m, 9H).

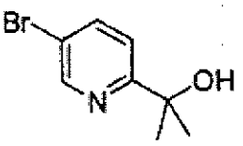
Intermediario 46: *ter*-Butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)-silano



A. *ter*-Butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6.26 g, 17.51 mmoles) en tetrahidrofurano (88 mL) a 0°C se agregó gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 7.29 mL, 18.21 mmoles) con agitación vigorosa. La suspensión se tornó naranja brillante. La reacción se calentó a temperatura ambiente antes de agregarse una solución de 4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (4.0 g, 17.51 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se agregó a temperatura ambiente. En la adición, se formó un precipitado amarillo y se volvió más abundante al final de la adición. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se decantó entonces y se filtró. El sólido se lavó con hexanos y

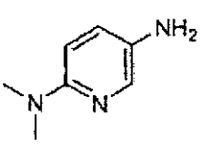
el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (2 columnas, muestra cargada como una solución en diclorometano) y se eluyó con acetato de etilo al 5-10% en hexanos. El *ter*-butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano (3.339 g, 14.75 mmol, 84% de rendimiento) se aisló como un aceite amarillo claro-verde. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 4.52 (s, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.35-1.49 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 9H), -0.04-0.03 (m, 6H).

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



A. 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol. La 2,5-dibromopiridina (15 g, 63.3 mmoles) se disolvió en tolueno (750 mL) y luego se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. El n-butil-litio (1.7 M en pentano, 30.4 mL, 76 mmoles) se agregó gota a gota a la solución y luego se agitó durante 2 h. A la solución se agregó acetona (5.58 mL, 76 mmoles) y luego se agitó durante 1 h a -78°C. La reacción se dejo calentar a -10°C y luego se agregó con cloruro de amonio saturado (150 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para dar un aceite de color ligeramente claro (11.6 g, 53.7 mmoles, 85% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 216.1 $[M]^+$.

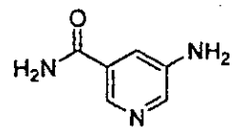
Intermediario 48: N^2,N^2-Dimetilpiridin-2,5-diamina



A. N,*N*-Dimetil-5-nitropiridin-2-amina. La 2-bromo-5-nitropiridina (5 g, 24.8 mmoles) en solución de dimetilamina acuosa (33%, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración y se re-cristalizó a partir de metanol para dar *N*,*N*-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (2.6 g, 63% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J_1=9.6 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 6H).

B. N^2,N^2-Dimetilpiridina-2,5-diamina. Una mezcla de *N*,*N*-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (500 mg, 3 mmoles) y paladio sobre carbón al 10% (10% p/p, 50 mg) en etanol (20 mL) se hidrogenó bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para dar N^2,N^2-dimetilpiridin-2,5-diamina (340 mg, 83% de rendimiento) como un líquido cordonado. MS (ESI): *m/z* 138.1 $[M+1]^+$.

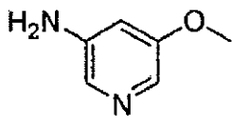
Intermediario 49: 5-Aminonicotinamida



A. 5-Aminonicotinamida. Una mezcla de 5-aminonicotinato de metilo (500 mg, 3.28 mmoles) en una mezcla de metanol (5 mL) e hidróxido de amonio (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (15 mL×4). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida

para dar 5-aminonicotinamida (300 mg, 67% de rendimiento) como un sólido.

Intermediario 50: 5-Metoxipiridin-3-amina



A. 2,6-Dibromopiridin-3-ol. Una solución enfriada con hielo de bromo (50 g, 320 moles) en hidróxido de sodio acuoso al 10% (320 mL) se agregó gota a gota a una solución de piridin-3-ol (10 g, 105 mmoles) en hidróxido de sodio acuoso al 10% (110 mL). La solución se agitó a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. Una pequeña cantidad de sólido blanco se filtró. El filtrado se enfrió y se agregó se ácido clorhídrico concentrado hasta pH=1. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó, y se recristalizó a partir de tetracloruro de carbono para dar 2,6-dibromo-piridin-3-ol (9.93 g, 37% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.17 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H); MS (ESI): m/z 253.7 $[M+H]^+$.

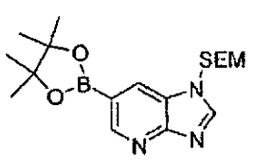
B. 2,6-Dibromo-3-metoxipiridina. Una mezcla de 2,6-dibromopiridin-3-ol (9.49 g, 37.5 mmoles), carbonato de potasio (4.75 g, 34.4 mmoles), dimetilsulfóxido (16 mL) y yoduro de metilo (8 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), la mezcla se calentó suavemente con agitación, hasta que se evaporó el yoduro de metilo residual. La metoxipiridina se precipitó cuando la solución acuosa se enfrió, y el sólido se recristalizó a partir de hexano para dar 2,6-dibromo-3-metoxipiridina (4.0 g, 40% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52

(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI): m/z 267.6 $[M+H]^+$.

C. 2,6-Dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina. A una solución de 2,6-dibromo-3-metoxipiridina (4.0 g, 0.015 moles) en ácido sulfúrico (20 mL) se agregó una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico (v/v, 1:1) (40 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a 60-65°C durante toda la noche, se enfrió y se neutralizó con solución de carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina (1.3 g, 28% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.24 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

D. 5-Metoxipiridin-3-amina. Una mezcla de 2,6-dibromo-3-metoxi-5-nitropiridina (0.3 g, 0.98 mmoles), paladio sobre carbón al 10% (50% p/p, 30 mg) en metanol (20 mL) se hidrogenó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró bajo vacío para dar 5-metoxipiridin-3-amina (0.1 g, 92% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.54 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.48 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

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



A. 6-Bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. Una solución de 4-bromobencen-1,2-diamina (2 g, 11 mmoles) en ácido fórmico (20 mL) se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción

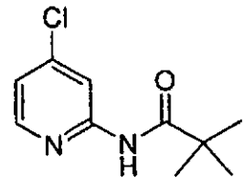
se concentró bajo presión reducida para dar 6-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina como un sólido café (2 g, 94% de rendimiento).

B. 6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridina. A una solución de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina (1 g, 5 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (300 mg, 7.5 mmoles) en porciones a 0°C. Después de agitarse durante 0.5 h, se agregó gota a gota (2-clorometoxietil)-trimetilsilano (996 mg, 6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó solución de cloruro de amonio acuosa saturada (20 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-15% en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]-piridina (600 mg, 36.6% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 8.23 (s 1H), 8.19 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H).

C.6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Una mezcla de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo [4,5-b]piridina (400 mg, 1.22 mmol), bis(pinacolato)diboro (466 mg, 1.83 mmol), triciclohexilfosfina (68 mg, 0.24 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (112 mg, 0.12 mmol) y acetato de potasio (240 mg, 2.4 mmol) en dioxano (1 0 mL) se desgasificó y se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante toda

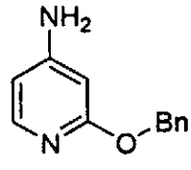
la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-1% de metanol en diclorometano) para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (330 mg, 72% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.78 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.6 1 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.92 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0 (s, 9H); MS (ESI): m/z 376.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 52: 2-Metilpiridin-4-amina



A.2-Metilpiridin-4-amina. Una mezcla de 2-metil-4-nitropiridina (500 mg, 3.6 mmol) y polvo de fierro (1g, 18 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó 110 °C por 4 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 5% de metanol en diclorometano) para dar 2-metilpiridin-4-amina (100 mg, 26% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.81 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.82 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H).

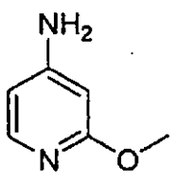
Intermediario 53: 2-(Benciloxi)piridin-4-amina



A.2-(Benciloxi)piridin-4-amina. A una solución de alcohol bencílico (2.53 g, 23.4 mmol) en dioxano (10 mL) se

agregó hidruro de sodio (1.15 g, 28.75 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo por 1.5 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se agregó 2-cloropiridin-4-amina (1.5 g, 11.7 mmol) y la mezcla se calentó a 160 °C por 12 h bajo nitrógeno. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo) para dar 2-(benciloxi)piridin-4-amina (800 mg, 34.1% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.95 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.51 (br s, 5H), 6.27 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H).

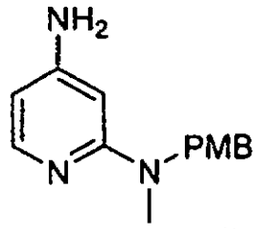
Intermediario 54: 2-Metoxipiridin-4-amina



A.2-Metoxipiridin-4-amina. Una mezcla de metanol (10 mL) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 624 mg, 15.6 mmol) se sometió a reflujo por 1.5 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, y se agregó 2-cloropiridin-4-amina (1.0 g, 7.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C por 12 h bajo nitrógeno. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo) para

dar 2-metoxipiridin-4-amina (210 mg, 21.6% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.83 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=6.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Intermediario 55: N^2-(4-metoxibencil)-N^2-metilpiridin-2,4-diamina

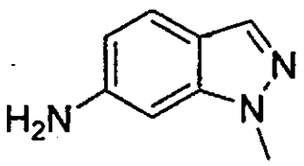


A. N-(4-Metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina. Una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (1.0 g, 6.3 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (1.5g, 9.6 mmol) en dimetoxietano (15 mL) se agitó a 100 °C por 4h. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de silice (eluyendo con éter de petróleo) para dar N-(4-metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina (0.65 g, 38% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.39 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

B. **N^2-(4-metoxibencil)-N_2-metilpiridin-2,4-diamina.** Una mezcla de N-(4-metoxibencil)-N-metil-4-nitropiridin-2-amina (0.5 g, 1.83 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50 mg, 50% p/p) en metanol (20 mL) bajo 1 atmósfera de hidrógeno se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar N_2-(4-metoxi-bencil)-N^2-metil-piridin-2,4-diamina 0.41g, 92% de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.60 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz,

2H), 5.86 (m, 1H), 5.69 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) 2.84 (s, 3H); MS (ESI): m/z 244.0 $[M+1]^+$.

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

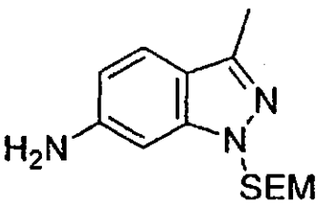


A. 1-Metil-6-nitro-1H-indazol. Una mezcla de 6-nitro-1H-indazol (3.3 g, 20 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.2 g, 30 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 0 °C por 1h. Se agregó yoduro de metilo (8.52, 60 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 2-5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-metil-6-nitro-1H-indazol (1.9g, 53% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.52 (m, 1H), 8.08 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

B. 1-Metil-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 1-metil-6-nitro-1H-indazol (1g, 5.6 mmol) en etanol (50 mL) y 10% de paladio sobre carbón (50% p/p, 100 mg) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 2 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó para dar 1-metil-1H-indazol-6-ilamina (790 mg, 95.1%) como un sólido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ

(ppm) 7.67 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 5.31 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H).

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



A. 3-Yodo-6-nitro-1H-indazol. Una solución de 6-nitro-1H-indazol (2.0 g, 12 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (50 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio (7.5 mL, 2 M) se agitó a la temperatura ambiente por aproximadamente 1h. Se agregaron Cristales de yodo (3.8 g, 15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (100 mL), y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 3-yodo-6-nitro-1H-indazol (3.2 g, 92% de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI): m/z 289.9 $[M+1]^+$.

B. 3-Yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. A una solución de 3-yodo-6-nitro-1H-indazol (1.45 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.24 g, 6 mmol) a 0 °C. Después de agitación por 1h, se agregó gota a gota (2-clorometoxietil)trimetilsilano (1.0 g, 6 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mLx4). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó bajo

presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 2-5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0.78 g, 37% de rendimiento). MS (ESI): m/z 420.9 $[M+1]^+$.

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

C. 3-Metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (754 mg, 1.8 mmol), ácido metilboronico en tetrahidrofurano (432 mg, 3.6 mmol), solución acuosa de fosfato de potasio (2M, 5mL), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O) (104 mg, 0.09 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100 °C durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 25-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0.48 g, crudo). MS (ESI): m/z 308.1 $[M+1]^+$.

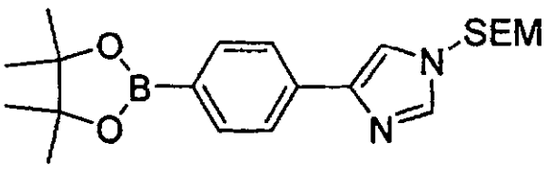
Esta reacción también se puede llevar a cabo en dioxano anhidro usando 3 equivalentes de ácido metilboronico, 3 equivalentes de carbonato de cesio como base y 0.1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfino)paladio(O) a 90 °C durante toda la noche. Siguiendo este procedimiento, se obtuvo 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol con 82% de rendimiento después de la cromatografía.

D. 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. A una solución de 3-metil-6-nitro-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0.48 g, crudo) en metanol (5 mL) se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.3 g, 50% p/p), y la mezcla se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 30 min. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 3-5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (138 mg, 32% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=8.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.56 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 0.91 (m, 2H),-0.05 (d, J=3.2 Hz, 9H).

El rendimiento de este paso se aumentó a 100% cuando se uso 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol purificado, eliminando la necesidad de la cromatografía.

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



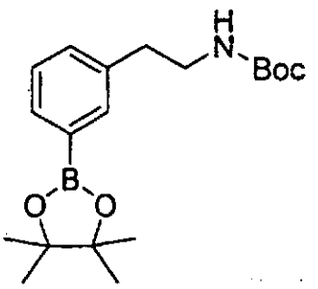
A. 4-(4-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. A una solución agitada de 4-(4-bromofenil)-1H-imidazol (446 mg, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 96 mg, 2.4 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura por 2 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (545 mg, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó gota a

gota, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 4 h. Cuando el material inicial se consumió, la reacción se desactivó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (440 mg, 62% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.80-7.84 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.49 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.84 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ESI): m/z 353.0 $[M+1]^+$.

B. **4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol.** Una mezcla desgasificada de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (200 mg, 0.56 mmol), bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0.62 mmol), acetato de potasio (139 mg, 1.42 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (42 mg, 0.06 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (120 mg, 62% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.69 (s,

1H), 5.42 (s, 2H), 3.62 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 12H), 0.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H); MS (ESI): m/z 386.2 $[M+1]^+$.

Intermediario 59: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetilcarbamato de ter-butilo



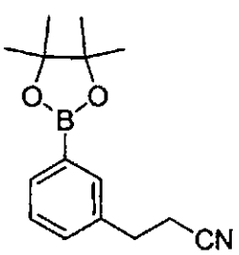
A. 3-bromofenetilcarbamato de ter-butilo. Una mezcla de 2-(3-bromofenil)etanamina (1g, 5.03 mmol), bicarbonato de di-ter-butilo (1.64 mg, 7.5 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 1h. El solvente se extrajo para dar 3-bromofenetilcarbamato de ter-butilo (1.5 g, 99.1% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.87 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

B. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenetil-carbamato de ter-butilo.

Una mezcla desgasificada de 3-bromofenetilcarbamato de ter-butilo (1.9 g, 6.35 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.4 g, 9.53 mmol), acetato de potasio (1.56 g, 19 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (475 mg, 0.64 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100 °C bajo nitrógeno por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mLx2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una

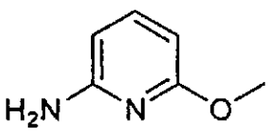
columna de gel de sílice (eluyendo con 0-5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetilcarbamato de ter-butilo (1.9 g, 86.4% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.48 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.86 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2M), 2.68 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H), 1.16 (s, 9H).

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



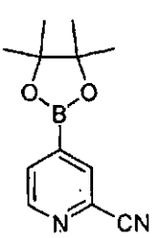
A. 3-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoenitrilo. Una mezcla desgasificada de 3-(3-bromofenil)propanonitrilo (1.05g, 5 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.9 g, 7.5 mmol), acetato de potasio (1.47 g, 15 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.37 g, 0.5 mmol) en dioxano (1 0 mL) se calentó a 120 °C bajo nitrógeno por 4 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo (1g, 74% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.73-7.70 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario 61: 6-Metoxipiridin-2-amina



A. 6-Metoxipiridin-2-amina. Una mezcla de sodio (0.8 g, 34.8 mmol) en metanol (20 mL) se sometió a reflujo a 80 °C. Después que se consumió el sodio, se agregó6-bromopiridin-2-amina (3 g, 17.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un autoclave por 3h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (30 mL), y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-metoxipiridin-2-amina (1.4 g, 63.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, al vacío) δ (pprn) 7.33 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.06 (m, 2H), 3.83 (s, 1H).

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



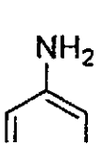
A. **4-Bromopiridina 1-óxido.** A una suspensión de 4-clorhidrato de bromopiridina (5.0 g, 25.9 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó trietilamina (2.62 g, 25.9 mmol) a la temperatura ambiente. Después de agitación por 0.5 h, se agregó en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico (4.46 g, 25.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. La solución se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (30 mL), solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 mL) y salmuera (30 mL), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo bajo presión reducida para dar el

producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en metanol) para dar 4-bromopiridina-1-óxido como un sólido (2.1 g, 44.8% de rendimiento).

B. 4-Bromopicolinonitrilo. Una mezcla de 4-bromopiridina 1-óxido (2.0 g, 11.56 mmol), cianuro de trimetilsililo (3.43 g, 34.68 mmol) y trietilamina (2.34 g, 23.12 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 110 °C bajo nitrógeno por 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-bromopicolinonitrilo (1.52 g, 72.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.56 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J=4.2 Hz, 1H).

C. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo. Una mezcla desgasificada de 4-bromopicolinonitrilo (1.50 g, 8.24 mmol), bis(pinacolato)diboro (4.19 g, 16.48 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (600 mg, 0.82 mmol) y acetato de potasio (2.0 g, 20.6 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (1.8 g, 9.2% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.73 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario 63: 2-(4-aminopiridin-2-iloxi)etilcarbamato de



H

ter-butilo

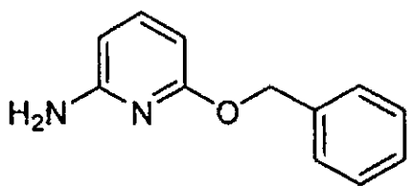
A. 2-Cloropiridin-4-amina. Una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (13 g, 82.3 mmol) en una mezcla de etanol acuoso al 80% (50 mL) y ácido clorhidrico concentrado (5 mL) se agregó polvo de fierro (20 g, 357.1 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo por 3 h. se agregó carbonato de sodio para neutralizar el ácido residual. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano) para dar 2-cloropiridin-4-amina (6.8 g, 53.1 mmol, 64.5% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ(ppm) 7.92 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J_1=7.6 Hz, J_2= 2.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H).

B. 2-(2-Aminoetoxi)-piridin-4-amina. Una mezcla de 2-aminoetanol (2.1 g, 34.4 mmol) e hidruro de sodio (825 mg, 34.4 mmol) en dioxano (20 mL) se sometió a reflujo por 1.5 h, y la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, y se agregó y 2-cloropiridin-4-amina (4.0 g, 3 1.3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 160 °C bajo nitrógeno por 12h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3), la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo) para dar 2-(2-aminoetoxi)-piridin-4-amina(1.0 g, 20.9% de rendimiento) como un sólido.

MS (ESI): m/z 154.2 $[M+1]^+$.

C. **2-(4-aminopiridin-2-iloxi)etilcarbamato de ter-butilo**. Una mezcla de 2-(2-aminoetoxi)-piridin-4-amina (1.0 mg, 6.54 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (1.42 mg, 6.54 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 1h. El solvente se extrajo, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 30-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(4-aminopiridin-2-iloxi)etilcarbmato de ter-butilo (900 mg, 54.5% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.59 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.15 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=5.6 Hz, 1H), 5.90 (br s, 2H), 5.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, J=6.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

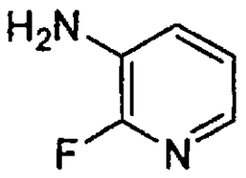
Intermediario 64: 6-(Benciloxi)piridin-2-amina



A. 6-(Benciloxi)piridin-2-amina. Una mezcla de sodio (0.54 g, 23.2 mmol) y alcohol bencílico (2.5 g, 23.2 mmol) en dioxano (20 mL) se sometió a reflujo. Cuando el sodio se consumió, el dioxano se extrajo, y se agregó 6-bromopiridin-2-amina (2 g, 11.6 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C por 3 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodioanhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-(benciloxi)piridin-2-amina (0.6 g, 26% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz,

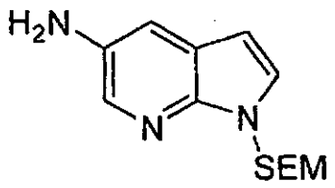
METANOL-d_4) δ (ppm) 7.83 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.37 (dIJ =7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

Intermediario 65: 2-Fluoropiridin-3-amina



A. 2-Fluoropiridin-3-amina. A una solución de 2-fluoro-3-nitropiridina (600 mg, 4.2 mmol) en etanol acuoso al 80% (50 mL) y ácido clorhidrico concentrado (1 mL) se agregó polvo de fierro (2.4 g, 42 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo por 3 h. Se agregó carbonato de sodio para neutralizar el ácido residual, y la mezcla resultante se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano) para dar 2-fluoropiridin-3-amina (300 mg, 63% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 112.9 $[M+1]^+$.

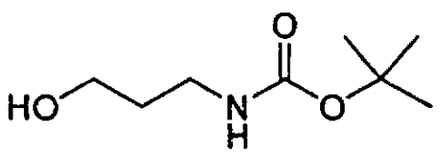
Intermediario 66: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina



A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina. A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (250 mg, 1.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (75 mg, 1.88 mmol) en porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1h, se agregó gota a gota

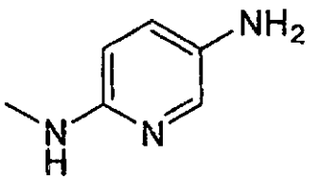
cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (312 g, 1.88 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Cuando la TLC indicó que el material inicial se consumió, el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, y se evaporó. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (300 mg, 67.6% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.34 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 0.92 (m, 2H),-0.05 (s, 9H).

Intermediario 67: 3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo



A. 3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo. A una solución de 3-aminopropan-1-ol (4.6 g, 61 mmol) en diclorometano (40 mL) se agregó una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (14 g, 64 mmol) en diclorometano (40 mL) en 30 min, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se lavó con éster de petróleo y se secó para dar 3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (8.9 g, 83.1% de rendimiento) como un aceite incoloro.

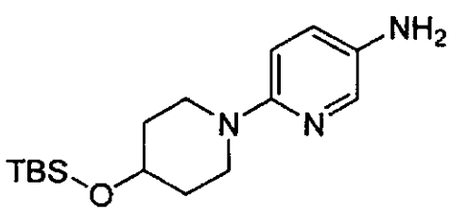
Intermediario 68: N^2-Metilpiridin-2,5-diamina



A. N-Metil-5-nitropiridin-2-amina. Una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (1.2 g, 5.9 mmol) en metilamina (solución acuosa, 10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5h. Se agregó Salmuera, y el precipitado se recolectó y se lavó con agua para dar N-metil-5-nitropiridin-2-amina (870 mg, 96% de rendimiento) como un sólido.

B. N^2-Metilpiridin-2,5-diamina. Una mezcla de N-metil-5-nitropiridin-2-amina (870 mg, 5.7 mmol) y 10% paladio sobre carbón vegetal (50% de humedad, p/p, 170 mg) en metanol se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno por 4 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-33% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N^2-metilpiridin-2,5-diamina (300 mg, 42% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.4Hz, 1H),4.05 (brs, 1H),3.15 (brs, 1H),2.77(s,3H).

Intermediario 69: 6-(4-(ter-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina



A. 1-(5-Nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol. Una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (1g, 4.98 mmol), piperidin-4-ol (503 mg, 4.98 mmol), trietilamina (503 mg, 4.98 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 0 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en

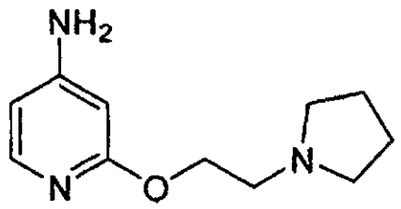
una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1g, 90.5% de rendimiento).

B. 2-(4-(ter-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina. A una solución de 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (2g, 8.96 mmol) y ter-butilclorodimetilsilano (1.34 g, 8.96 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó gota a gota una solución de trietilamina (0.9 g, 8.96 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (110 mg, 0.896 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C. Después de agitación por una hora, la mezcla de reacción se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solucion acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-4-(terbutildimetilsililoxi)piperidin-1-il-5-nitropiridina (2g, 75% de rendimiento).

C. 6-(4-(ter-Butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina. Una mezcla de 2-(4-(ter-butildimetilsililoxi)-piperidin-1-il)-5-nitropiridina (500 mg, 1.48 mmol), 10% de paladio sobre carbón (50% de humedad, 50 mg) en metanol (2 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-(4-(terbutildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (200

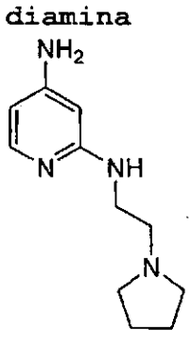
mg, 44.0% de rendimiento).

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



A. 2-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina. Una mezcla de hidruro de sodio (0.4 g, 8.6 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0.98 g, 8.6 mmol) en dioxano (20 mL) se sometió a reflujo por 1h (110 °C). Cuando el sodio se consumió, la mezcla se concentró para extraer el dioxano. Se agregó 2-cloropiridin-4-amina (1 g, 7.8 mmol), y la mezcla se calentó a 160 °C por 3h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 33-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina (0.5 g, 3 1.3%). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.58 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.82 (m, 4H).

Intermediario 71: N^2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,4-diamina



A. 2-Cloropiridina 1-óxido. A una solución de 2-cloropiridina (5 g, 0.04 mol) en diclorometano (50 mL) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (15.2 g, 0.08 mmol) en porciones a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. Después que el material inicial se consumió, se agregó solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar 2-cloropiridina 1-óxido (4g, 71% de rendimiento) como un sólido.

B. 2-Cloro-4-nitropiridina 1-óxido. 2-Cloropiridina 1-óxido (4 g, 0.03 mol) se mezcló con ácido sulfúrico (16 g, 0.18 mol) y ácido nítrico fumante (9 g, 0.15 mol), y la mezcla se agitó a 90°C por 2.5 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en el agua fría (100 mL) a 0-5°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (480 mL), se basificó mediante la adición de una solución acuosa 6N de hidróxido de sodio a 0-5°C a pH=10. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mLx4), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar 2-cloro-4-nitropiridina 1-óxido (1.2 g, 24% de rendimiento) como un sólido.

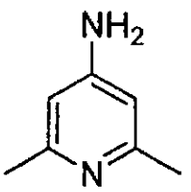
C. 4-Nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina 1-óxido. Una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina 1-óxido (400 mg, 2.3 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (524 mg, 4.6 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% de metanol en acetato de etilo) para dar 4-nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina 1-óxido (300 mg, 5 1% de rendimiento)

250

como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.33 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J_1=7.2 Hz, J_2=2.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 1.90 (s, 4H).

D. N^2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,4-diamina. Una mezcla de 4-nitro-2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridina 1-óxido (300 mg, 1.19 mmol) y Raney-Ni) (50 mg) en metanol (10 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atm de hidrógeno por 1h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar N^2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2,4-diamina (210 mg, 85% de rendimiento). MS (ESI): m/z 206.9 $[M+I]^+$.

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



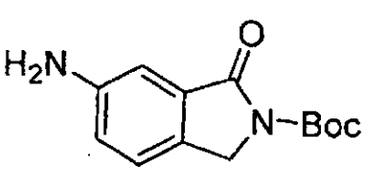
A. 2,6-Dimetilpiridina 1-óxido. A una solución de 2,6-dimetilpiridina (10.7 g, 0.1 mol) en diclorometano (100 mL) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (32.4 g, 0.15 mmol) en porciones, a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. Después que el material inicial se consumió, se agregó solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar 2,6-dimetilpiridina 1-óxido (12 g, 97% de rendimiento) como un sólido.

B. 2,6-Dimetil-4-nitropiridina 1-óxido. A una solución de 2,6-dimetilpiridina 1-óxido (7 g, 0.057 mol) en ácido sulfúrico (20 mL) se agregó una mezcla de ácido sulfúrico y

ácido nítrico (v/v, 1:1, 50 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a 100°C hasta que el material inicial se consumió. La mezcla se enfrió, se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 2,6-dimetil-4-nitropiridina 1-óxido (3.1 g, 33% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.01 (s, 2H), 2.57 (s, 6H).

C. 2,6-Dimetilpiridin-4-ilamina. A una solución de 2,6-dimetil-4-nitropiridina 1-óxido (2g, 11.9 mmol) en ácido acético glacial se agregó 10% de paladio sobre carbón activado (0.2 g), y la mezcla se sometió a hidrogenación a 45 psi de hidrógeno a 50°C por 19 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se ajustó a pH = 12 con solución de hidróxido de sodio 6N. La mezcla se extrajo con cloroformo, se secó, se filtró, y se evaporó para dar 2,6-dimetilpiridin-4-ilamina (600 mg, 47% de rendimiento). MS (ESI): m/z 113.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 73: 6-amino-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo



A. 2-Metil-5-nitrobenzoato de metilo. A una solución agitada de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (2 g, 11 mmol) en metanol se agregó gota a gota cloruro de tionilo (3.2g, 27.5 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 2 h. Después que la cromatografía en capa fina indica que el material inicial se consumió, el solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en la mezcla de

acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida para dar 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2.08 g, 96.7% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.69 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

B. 2-(Mromometil)-5-nitrobenzoato de metilo. Una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2.08 g, 10.67 mmol), N-bromosuccinimida (2.06 g, 11.58 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) (40 mg, 0.244mmol) en tetraclorometano (25 mL) se sometió a reflujo por 5 h. Cuando cromatografía en capa fina indica que el material inicial se consumió, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se evaporó para dar 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (2.2 g), el cual se uso en el siguiente paso directamente.

C. 6-Nitroisoindolin-1-ona. 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo crudo (2.2 g) se disolvió en solución metanolica de amoniaco (7N), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol para dar 6-nitroisoindolin-1-ona (616 mg, 32% de rendimiento para los dos pasos) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.97 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H).

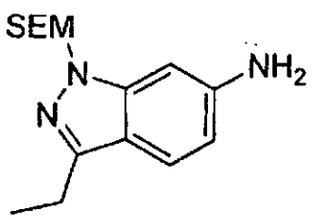
D. 6-Nitro-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de 6-nitroisoindolin-1-ona (500 mg, 2.8 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (610 mg, 228 mmol) en

diclorometano (50 mL) se agregó N,N-dimetilpiridin-4-amina(34 mg, 0.28 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 6-nitro-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (778 mg, 90.6% de rendimiento) como un sólido.

E. 6-Amino-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 6-nitro-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (426 mg, 1.53 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (40 mg) en metanol (50 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 40 min. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar 6-amino-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo (273 mg, 64% de rendimiento). MS (ESI): m/z 249.2 $[M+1]^+$.

El 5-amino-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo se prepare siguiendo el mismo procedimiento usado para la perparacoion del 6-amino-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de ter-butilo usando ácido 2-metil-4-nitrobenzoico acid como el material inicial.

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



A. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1.1 g, 2.63 mmol),

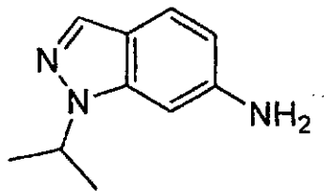
4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (486 mg, 3.16 mmol), carbonato de sodio (558 mg, 5.26 mmol), y bicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (191 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (v/v, 3:1, 24 mL) se calentó a 100°C durante toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo.

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporaron bajo presión reducida, y se purificaron en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-2% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol (610 mg, 72.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.79 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.63 (m, 1H), 3.55 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.80 (t, J=7.6 Hz, 2H), -0.12 (s, 9H).

B. 3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-vinil-1H-indazol (610 mg, 1.91 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (30 mg) en metanol (10 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío, el producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 4-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (390 mg, 69.9% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.43 (m, 1H), 6.70 (t, J=0.8 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.51 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.32 (q, J=7.6 Hz, 1H), 0.82

(t, J=8.0 Hz, 8H), 0.09 (m, 9H); MS (ESI): m/z 292.18 $[M+1]^+$.

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



A. 1-Isopropil-6-nitro-1H-indazol. A una solución de 6-nitro-1H-indazol (5g, 31 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.4 g, 34 mmol) en porciones, a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó por 30 min a 0°C, y se agregó 2-yodo-2-metilpropano (27.6 g, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó mediante la adición de agua (250 mL), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-isopropil-6-nitro-1H-indazol (2.48 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.47 (d, J=4.0 Hz, 6H).

B. 1-Isopropil-1H-indazol-amina. A una mezcla de 1-isopropil-6-nitro-1H-indazol (1g, 4.88 mmol) y cloruro de amonio (2.6 g, 4.88 mmol) en metanol (30 mL) se agregó polvo de zinc (3.18 g, 4.88 mmol) en porciones, a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 1% de metanol en diclorometano) para dar 1-isopropil-1H-indazol-6-

amina (0.56 g, 65.9% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.41(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.33 (br s, 2H), 4.68 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

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

A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil-1H-benzo[d][1.2.3]-triazol-5-amina. A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (500 mg, 3.73 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó hidruro de sodio (149 mg, 3.73 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó por 1h a la temperatura ambiente. Se agregó gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (619 mg, 3.73 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se siguió agitando por otras 2h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (400 mg, 40.6% de rendimiento), cual se obtuvo como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 3.68 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.88 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ESI): m/z 265.2 $[M+1]^+$.

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

A. 6-Bromo-1,3-dimetil-1H-indazol y 6-bromo-2,3-dimetil-

2H-indazol. 6-Bromo-3-metil-1H-indazol (3g, 14.21 mmol) se disolvió en 20 mL de N,N-dimetilformamida, y se agregaron hidruro de sodio (60% dispersion en aceite mineral, 0.682 g; 17.06 mmol), a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1h y se agregó yodometano (1.06 mL, 17.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos para dar 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol como un sólido amarillo (2.04g, 64% de rendimiento) y 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol como un sólido amarillo (1.02g, 32% de rendimiento). ^{1}H RMN de 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.88-7.92 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.21 (dd, J=1.64, 8.52 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). MS (ESI) m/z 226 $[M+1]^+$

^{1}H RMN de 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm) 7.71-7.77 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.05 (dd, J=1.68, 8.81Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).MS (ESI) m/z 226 $[M+1]^+$

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

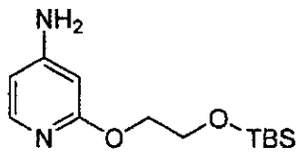
A. 1-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno. Azodicarboxilato de diisopropilo (1.356 mL, 7.00 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2-fluoro-5-nitrofenol (1.00 g, 6.37 mmol), trifenilfosfina (1.837 g, 7.00 mmol), y 2-metoxietanol (0.533 g, 7.00 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriado con un baño de agua. La

mezcla roja oscura resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1.5 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (0-30% de acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador giratorio casi a sequedad. El residuo se diluyó con hexano frío. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano frío, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado (0.865 g, 4.02 mmol, 63% de rendimiento) como agujas ligeramente amarillas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.01 (dd, J=2.73, 7.42 Hz, 1H), 7.91(ddd, J = 2.73, 3.90, 8.98 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8. 8.98, 10.93 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 216.3 $[M+1]^+$.

B. 4-Fluoro-3-(2-metoxietoxi)anilina. 1-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (0.862 g, 4.01 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y etanol (15 mL) con agitación, a la temperatura ambiente. Se conectó una combinación de colector de vacío/nitrógeno/hidrógeno. La atmósfera en el matraz se extrajo y se reemplazó con nitrógeno dos veces. Se agregó paladio (10% en peso sobre carbón activado) (0.213 g, 0.200 mmol) y la atmósfera en el matraz se extrajo y se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un globo de hidrógeno a la temperatura ambiente por 2.5h. La mezcla negra resultante se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío para dar el

producto deseado (0.731g, 3.95 mmol, 99% de rendimiento) cómo un solido ambar. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.81 (dd, J= 8.59, 11.71Hz, 1H), 6.32 (dd, J= 2.73, 7.42 Hz, 1H), 6.01-6.09 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.31(s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -151.45 (m, IF); MS (ESI) m/z 186.2 $[M+1]^+$.

Intermediario 80: 2-(2-(ter-Butildimetilsililoxi)etoxi)piridin -4-amina

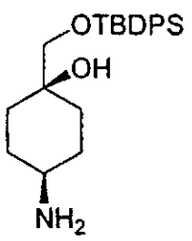


A. 2-(ter-Butildimetilsililoxi)etanol. Una mezcla de etano-1,2-diol(6.2 g, 0.1mol), imidazol (10 g, 0.15 mol), y ter-butilclorodimetilsilano (10 g, 0.15mol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y se concentró para dar 2-(terbutildimetilsililoxi)etanol como un aceite (10 g, 56.8% de rendimiento).

B. 2-(2-(ter-Butildimetilsililoxi)etoxi)piridin-4-amina. A una solución de 2-(ter-butildimetilsililoxi)etanol (4.1g, 23.3 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.96 g, 24 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 1.5 h. cuando la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se agregó 2-cloropiridin-4-amina (2.0 g, 15.5 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 160°C por 7h bajo nitrógeno. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 1-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etoxi)piridin-4-amina (180 mg, 4.4% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 268.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 81: cis-4-Amino-1-((ter-butildifenilsililoxi) metil)ciclohexanol



A. cis-ter-Butilo-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ilcarbamato. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (12.5 g, 57 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se agregó hidruro de sodio (2.5 g, 62.5 mmol, 60% en aceite mineral) a 10°C, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 40 min. La mezcla se enfrió a 10°C, se agregó 4-oxociclohexilcarbamato de ter-butilo (9.5 g, 44.6 mmol), y se agitó a la temperatura ambiente por otras 2h.

Se agregó agua (150 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar cis-terbutil-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ilcarbamato(5 g, 50% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.45 (m, 11H), 1.22 (m, 2H).

B. cis-ter-Butil-4-hidroxi-4-(hidroximetil)-ciclohexilcarbamato. A una solución de cis-ter-butil-1-

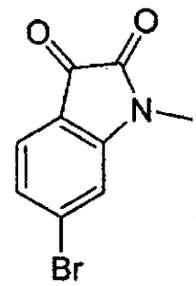
oxaspiro[2.5]octan-6-ilcarbamato (4.54 g, 20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se agregó hidróxido de potasio (5.6 g, 100 mmol) en 200 mL de agua. La mezcla se agitó a reflujo por 10 h, se concentró hasta que quedaron 150 mL del solvente. Después de la filtración. La torta del filtro se lavó con agua (50 mL) y éter (20 mL) para dar cis-ter-butil-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato (2.8g, 57% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.15 (m, 3H), 1.50 (m, 17H).

C. cis-ter-Butil-4-((ter-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxiciclohexilcarbamato. A una mezcla de cis-ter-butil-4-hidroxi-4-hiidroximetil)ciclohexilcarbamato (735 mg, 3 mmol), e imidazol (340 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó ter-butilclorodifenilsilano (2.2 g, 8 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C por 12h. Se agregó agua (30 mL), y la solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 7-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar cis-ter-butil-4-((ter-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxiciclo hexilcarbamato (420 mg, 29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.62 (m, 4H), 7.49 (m, 6H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.31(s, 2H), 3.12 (br s, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.44 (m, 11H), 1.00 (s, 9H).

D. cis-4-Amino-1-((ter-butildifenilsililoxi)-metil)ciclohexanol. A una solución agitada de cis-ter-butil-4-((ter-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxi ciclohexil-carbamato (966 mg, 2 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó gota a gota ácido trifluoroacético (2 mL) a -5°C, y la mezcla

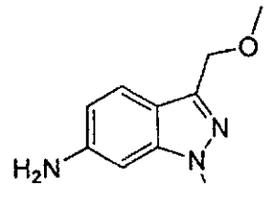
se agitó a 0°C por 2h. Cuando el LC-MS mostró 70% del material inicial restante, se agregaron 2 mL adicionales de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó por otras 6h a 0°C hasta que el material inicial se consumió. La mezcla se ajustó a pH=8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, y se concentró para dar el cis-4-amino-1-((ter-butildifenilsililoxi)metil)ciclohexanol crudo, el cual se uso directamente sin purificación adicional.

Intermediario 82: 6-Bromo-1-metilindolino-2,3-diona



A. 6-Bromo-1-metilindolino-2,3-diona. A una solución de 6-bromoindolino-2,3-diona (4.5 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó carbonato de potasio (4.14 g, 30 mmol) y se agregó gota a gota con agitación sulfato de dimetilo (3.15 g, 25 mmol). Después de la agitación a la temperatura ambiente por 2h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (400 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, y se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metilindolino-2,3-diona (3.7 g, 77% de rendimiento) como un sólido rojo.

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



A. 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo. Una mezcla desgasificada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (4.62 g, 11 mmol), carbonato de potasio (4.55 g, 33 mmol), acetato de paladio (250 mg, 1.1 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (610 mg, 1.1 mmol) en una mezcla de metanol (25 mL) y N,N-dimetilformamida (25 mL) se agitó vigorosamente, y se calentó a 80°C bajo monóxido de carbono (50 psi) por 24h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con agua (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 mLx3). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío, y se purificaron en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar metil 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxilato como un aceite anaranjado (1.8 g, 47% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.63 (t, J=8.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J=8.4Hz, 2H), -0.06 (s, 9H).

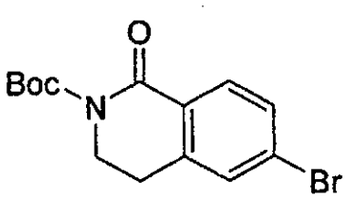
B. (6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-il)metanol. A una solución de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (1.8 g, 5.1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se agregó hidruro doble de litio y aluminio (5.81g, 15.3

mmol) en porciones, a 0°C. Cuando el material inicial se consumió, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de hidróxido de sodio (0.15 M, 100 mL), y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 mLx3). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para dar (6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (800 mg, 48% de rendimiento) como un aceite anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

C. 3-(Metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol. A una solución de (6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (800 mg, 2.47 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 148 mg, 3.71 mmol) en porciones, a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min. Se agregó yodometano (527 mg, 3.71 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. se agregó agua (50 mL), y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío, y se purificaron en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-(metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (500 mg, 60% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.62(m, 2H), 3.46(s, 3 H), 0.93 (m,2H), -0.05 (s, 9H).

D. 3-(Metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. Una mezcla desgasificada de 3-(metoximetil)-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (500 mg, 1.48 mmol) y Niquel de Raney (100 mg) en metanol (150 mL) se agitó a la temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración, y la solución se concentró al vacío para dar 3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (3 80 mg, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.46 (t, J 4. 0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 0.78 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H); MS (ESI): m/z 308.1 $[M+1^+]^+$.

Intermediario 84: 6-Bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

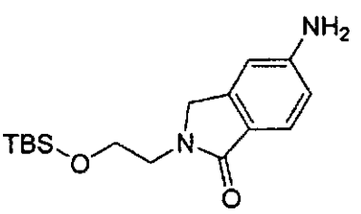


A. 6-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 47.6 mmol) en una mezcla de ácido metilsulfónico y diclorometano (v/v =1:1, 100 mL) se agregó azida de sodio (6 g, 95.2 mmol) en porciones entre 22°C y 29°C. Cuando se terminó la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 16h, se enfrió 0°C, y se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 5N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mLx3) y salmuera (100 mLx3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y se purificaron en una columna de

gel de sílice (eluyendo con 10-3 3.3% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (2.1g, 19.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.35 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.90 (d, J=6.4 Hz, 2H).

B. 6-bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (600 mg, 2.67 mmol) y bicarbonato de di-ter-butilo (872 mg, 4.0 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó N,N-dimetilpiridin-4-amina (49 mg, 0.40 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilatro de ter-butilo (730 mg, 84.2% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.88 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

Intermediario 85: 5-Amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil) isoindolin-1-ona



A. 2-(ter-Butildimetilsililoxi)etanamina. A una solución de 2-aminoetanol (6.12 g, 0.1 mol) y ter-butilclorodimetilsilano (18.22 g, 0.12 mol) en diclorometano (200 mL) se agregó gota a gota una solución de trietilamina

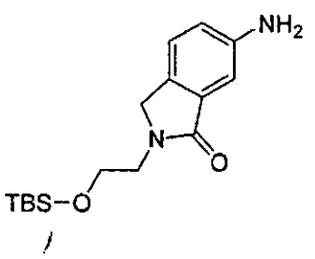
(46 mL, 0.3 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (68 mg) en diclorometano (100 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 24h. Se agregó agua, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se uso para el siguiente paso directamente.

B. 2-(2-(ter-Butildimetilsililoxi)etil)-5-nitroisoindolin -1-ona. A una mezcla de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (2.0 g, 7.3 mmol) en metanol (30 mL) se agregó 2-(ter-butildimetilsililoxi)etanamina (3.5 g, 20 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 6h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(2-(terbutildimetilsililoxi)etilo)-5-nitroisoindolin-1-ona como un sólido blanco (1.1g, 44.9% de rendimiento).

C. 5-Amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-isoindolin-1-ona. Una mezcla de 2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-5-nitroisoindolin-1-ona (1.1g, 3.27 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (0.2 g) en metanol (10 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno (usando a globo) a 30°C por 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 20-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona (600 mg, 60% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.29 (d, J=8.0

Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Intermediario 86: 6-Amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil) isoindolin-1-ona

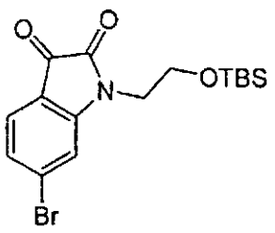


A. 2-(2-(ter-Butildimetilsililoxi)etil)-6-nitroisoindolin-1-ona. El 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo crudo (2.2 g), 2-(ter-butildimetilsililoxi)etanamina (10.5 g, 60 mmol) se disolvió en metanol, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Los precipitados se filtraron y se lavaron con etanol para dar 2-(2-(terbutildimetilsililoxi)etil)-6-nitroisoindolin-1-ona (800 mg, 32% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 337.1[M+1]$^+$.

B. 6-Amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-isoindolin-1-ona. Una mezcla de 2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-6-oisoindolin-1-ona (900 mg, 2.67 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (90 mg) en metanol (50 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar 6-amino-2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)isoindolin-1-ona (500 mg, 60.9% de rendimiento). MS (ESI): m/z 307.2 [M+1]$^+$.

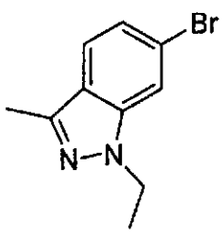
Intermediario 87: 6-Bromo-1-(2-(ter-

butildimetilsililoxi)etil) indolino-2,3-diona



A. 6-Bromo-1-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)indolino-2,3-diona. A una solución de 6-bromoindolino-2,3-diona (4.5 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó carbonato de potasio (4.14 g, 30 mmol), y (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (5.95 g, 25 mmol) gota a gota, con agitación. Después de la agitación por 2h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (400 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, y se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(2-(terbutildimetilsililoxi)etil)indolino-2,3-diona (3.2 g, 41.7% de rendimiento) como un sólido rojo.

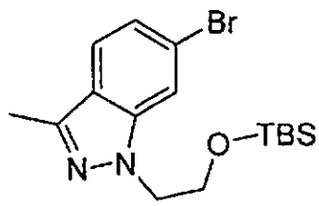
Intermediario 88: 6-Bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol



A. 6-Bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol. A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2g, 9.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.23 g, 11.4 mmol) en porciones, a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó por 30 min. a 0°C, se agregó yodoetano (1.48 g, 19.4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la

noche. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron, y se purificaron en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-etil-3-metil-1H-indazol (1.2 g, 53% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.39 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

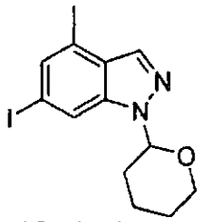
Intermediario 89: 6-Bromo-1-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil) -3-metil-1H-indazol



A. 6-Bromo-1-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-3-metil-1H-indazol. A una solución de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2.1g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agregó hidruro de sodio (440 mg, 11 mmol) en porciones a 0°C. Después de la agitación por 0.5 h, se agregó (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (2.38 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(2-(terbutildimetilsililoxi)etil)-3-metil-1H-indazol (1.5 g, 40.7%

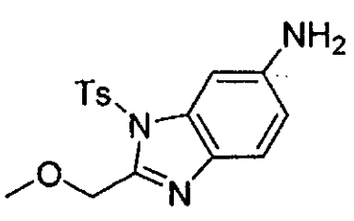
de rendimiento). MS (ESI): m/z 371.0 $[M+1]^+$.

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



A. 6-Yodo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. 6-Yodo-4-metil-1H-indazol (0.250g, 0.969 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se agregaron 3,4-dihidro-2H-piran (0.133 mL, 1.453 mmol) y ácido metanosulfónico (9.44 µl, 0.145 mmol), a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante toda la noche. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se diluyó con trietilamina (0.5 mL) y se conensó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en hexanos para dar 6-yodo-4-metill-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol como un sólido blanco (0.336g, 99% de rendimiento); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.16 (dd, J = 0.10, 0.93 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.29 (dd, J=0.63, 1.71Hz, 1H), 5.84 (dd, J= 2.64, 9.71Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 2.29-2.43 (m,1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 2H); MS (ESI) m/z 343 $[M+1]^+$.

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



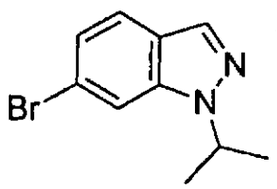
A. 2-(Metoximetil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol. 4-Nitrobenceno-1,2-diamina (1.5 g, 9.80 mmol) y ácido 2-metoxiacético (0.882 g, 9.80 mmol) se disolvieron en ácido clorhídrico 2M (20 mL, 80 mmol) y se calentaron a 100°C por 2h. La reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó con hidróxido de sodio 1M (80 mL). El precipitado resultante se filtró, y se secó para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro el cual se purificó entonces mediante cristalización en acetato de etilo y hexano. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 50°C para dar el producto deseado como un sólido blanco (1.23 g, 60.6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 207.9 $[M+1]^+$.

B. 2-(Metoximetil)-5-nitro-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol. 2-(Metoximetil)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (1.23 g, 5.94 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1.358 g, 7.12 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (50 mL) y se agregó ter-butóxido de sodio (1.141g, 11.87 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 16h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación conteniendo agua y 50% de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio casi a sequedad y se ourificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.9 g, 42% de rendimiento). MS (ESI) m/z 362.3 $[M+1]^+$.

C. 2-(Metoximetil)-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina. 2-(Metoximetil)-5-nitro-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol (0.9 g, 2.491 mmol) se disolvieron en etanol y se purgaron con

nitrógeno. Se agregó paladio sobre carbón activado (0.530 g, 0.498 mmol), el nitrógeno se evacuó y la reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno por 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad, para dar el producto deseado como un sólido púrpura, el cual se cristalizó entonces en acetato de etilo en hexano para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (0.7 g, 85% de rendimiento). MS (ESI) m/z 332.2$[M+1]^+$.

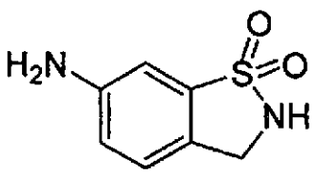
Intermediario 92: 6-Bromo-1-isopropil-1H-indazol



A. 6-Bromo-1-isopropil-1H-indazol. Una solución/suspensión de 6-bromo-1H-indazol (1g, 5.08 mmol), en N,N-dimetilformamida (5 mL) se enfrió a 0 °C seguido por la adición de hidruro de sodio (0.244 g, 6.09 mmol). La reacción se dejó agitándose por 10 min, después se agregó 2-yodopropano (0.609 mL, 6.09 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El analisis de LCMS mostró solo el producto. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo dos veces, las capas orgánicas se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo al vacío. El aceiel crudo se cargó en una columna Biotage y se eluyó con 0-100% de acetato de etilo en hexanos. Los dos regioisómeros se recolectaron y se tomó una serie de NOEs para determinar la regioselectividad. El primer pico en revelarse fue el reioisomero deseado 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol (638 mg,

2.67 mmol, 52.6% de rendimiento) que se recolectó como un aceite transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.76, 8.39 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.46 (d, J= 6.64 Hz, 6H). MS (ESI): m/z 241.2 $[M+1]^+$.

Intermediario 93: 6-Amino-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido



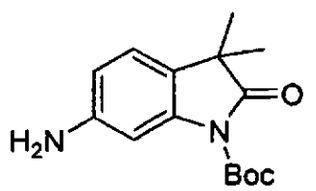
A. 6-Nitro-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido. Una mezcla de dihidrato de ácido peryódico (42 g, 0.184 mol), óxido de cromo (VI) (0.23 g, 2.3 mmol) y 2-metil-5-nitrobencenosulfonamida (5g, 0.023 mol) en acetonitrilo (100 mL) se sometió a reflujo hasta que la oxidación estuvo completa (monitoreada por TLC). Se agregó gota a gota alcohol isopropílico (25 mL). Después que se terminó la adición, la mezcla se calentó a reflujo por 10 min adicionales, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró, y los sólidos se lavaron con acetona (60 mL). Los filtrados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con solución de ácido sulfúrico (2N, 69 mL) y el 6-nitro-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (2.5g, 47.2% de rendimiento) se recolectó mediante filtración. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.82 (s, 1H), 8.57 (dd, J_1=8.4 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 8.0 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI): m/z 228.9 $[M+1]^+$.

B. 6-Amino-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido. Dióxido de platino (259 mg, 1.2 mmol) y 6-nitro-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (1g, 4.4 mmol) se

suspendieron en una mezcla de etanol (52 mL) y dimetilformamida (4 mL), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó al vacío para dar 6-amino-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (700 mg, 80.6% de rendimiento).

C. 6-Amino-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido. A una suspensión de 6-amino-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido (700 mg, 3.53 mmol) en una mezcla de etanol (39 mL), dimetilformamida (3 mL) y ácido clorhidrico concentrado (10 mL) se agregó polvo de zinc (2.95 g, 31.8 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y bicarbonato de sodio sólido cuidadosamente, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo por tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 6-amino-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido como un sólido. (250 mg, 38.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J_1=8.4Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.16 (d, J=3.2Hz, 2H); MS (ESI): m/z 184.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 94: 6-Amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de ter-butilo



A. 2-Bromo-5-nitroanilina. A una solución de 2-bromoanilina (20 g, 0.117 mol) en solución concentrada de

ácido sulfúrico (120 mL) se agregó nitrato de potasio (11.8 g, 0.117 mol) a 0°C en porciones, durante 1.5 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 0.5h, y se neutralizó con agua-amoniaco (800 mL) a pH>5. El precipitado amarillo se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (300 mLx3), y se secó al vacío para dar 2-bromo-5-nitroanilina (25 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.62 (m, 2H), 7.49 (dd, J_1=2.4 Hz, J_2=8.4 Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H).

B. N-(2-Bromo-5-nitrofenil)metacrilamida. A una solución agitada de ácido metacrílico (2.0 g, 23 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (15 mL) se agregó gota a gota cloruro de tionilo (2.77 g, 23 mmol) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó por 0.5h a esta temperatura. Se agregó 2-Bromo-5-nitroanilina (5.0 g, 23 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (150 mL). El precipitado amarillo se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (50 mLx3), y se secó al vacío para dar N-(2-bromo-5-nitrofenil)metacrilamida (5.2 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.78 (s1H), 8.50 (s1H), 8.07 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.06 (s, 3H).

C. 3,3'-Dimetil-6-nitroindolin-2-ona. Una solución de N-(2-bromo-5-nitrofenil)metacrilamida (5.0 g, 17.6 mmol), diacetoxipaladio(II) (79 mg, 0.35 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (5.7 g, 17.6 mmol), y trietilamina (6.1mL, 44 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (150 mL) bajo nitrógeno se calentó a 80°C por 1h. Se agregó formiato de sodio (1.2 g, 17.6 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C por 10 h. Se agregó agua (600 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo

(400 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 10-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (2.5 g, 69% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.73 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

D. 3,3-Dimetil-6-nitro-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (250 mg, 1.21 mmol) en una solución de bicarbonato de sodio (204 mg, 2.43 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (529 mg, 2.43 mmol) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó por 6h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 1-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el 3,3-dimetil-6-nitro-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (290 mg, 78.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.04 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 1.61(s, 9H), 1.40 (s, 6H).

E. 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3,3-dimetil-6-nitro-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.29 g, 0.95 mmol) en metanol (5 mL) se agregó 10% de paladio sobre carbón activado (0.15 g), y la mezcla se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por

3h. Cuando la TLC (50% de acetato de etilo en éter de petróleo) mostró que el material inicial se consumió, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (230 mg, 88% de rendimiento). MS (ESI): m/z 277.1 $[M+1]^+$.

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



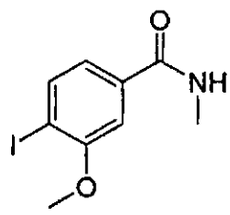
A. 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (2.5 g, 12.1 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% de humedad, p/p, 250 mg) en una mezcla de metanol y acetato de etilo (v:v=1:1, 20 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 3h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para dar 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (2.0 g, 95% de rendimiento).

B. 6-Yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona. A una solución de 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (1.04 g, 5.9 mmol) en ácido clorhídrico (3 M, 30 mL) se agregó nitrito de sodio (406 mg, 5.9 mmol) a 0°C. Después de la agitación por 0.5 h, una se agregó gota a gota una solución de yoduro de potasio (978 mg, 5.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2h. La mezcla de reacción se neutralizó sobre carbónato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo, cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato

de etilo en éter de petróleo éter) para dar 6-yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona como un sólido amarillo pálido (780 mg, de rendimiento 46%); MS (ESI): m/z 287.9 $[M+1]^+$.

C. 6-Yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) indolin-2-ona. A una solución de 6-yodo-3,3-dimetilindolin-2-ona (780 mg, 2.7 mmol) en N,N-dimetiformamide (20 mL) se agregó hidruro de sodio (162 mg, 4.1 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó por 0.5h a 0°C, y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (678 mg, 4.1 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La reacción se desactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar la 6-yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (950 mg, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.57 (t, J=8. 1Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.96 (t, J=8. 1Hz, 2H), 0 (s,9H).

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

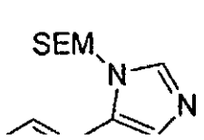


A. Àcido 4-Yodo-3-metoxibenzoico. Una solución de nitrito de sodio (1.7 g, 24.4 mmol) en agua (3.5 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de ácido 4-amino-3-

metoxibenzoico (4.0 g, 23.9 mmol) en una mezcla de agua (61 mL) y ácido clorhidrico concentrado (18 mL) a 0°C. Después de la agitación por 1h a 0°C, se agregó yoduro de sodio (3.67 g, 24.4 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a la temperatura ambiente por 5 min., y se calentó a 60°C por 2h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para dar el ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (4.0 g, 60.1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.31 (dd, J_1=7.6Hz, Jz=1.6Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

B. 4-Yodo-3-metoxi-N-metilbenzamida. N,N-Dimetilformamida (0.1mL) se agregó a una solución de ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (2.0 g, 7.2mmol) en dicloruro de sulfurilo (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 2h. Dicloruro de sulfurilo en exceso se extrajo bajo presión reducida para dar el producto crudo cloruro de 4-yodo-3-metoxi-benzoil. A una solución de metilamina (0.72 g, 10.8 mmol) y trietilamina (2.18 g, 21.6 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de 4-yodo-3-metoxibenzoilo anterior en diclorometano (15 mL) a 0°C. Después que se terminó la reacción, se agregó agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó para dar producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-17% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-yodo-3-metoxi-N-metilbenzamida (0.92 g, 46% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.31 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

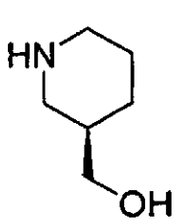
Intermediario 97: 5-(3-Bromofenil)-1-((2-



(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol

5-(3-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)eto)metil)-1H-imidazol. A una solución agitada de 5-(3-bromofenil)-1-imidazol (1g, 4.5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 160 mg, 4.7 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura por 0.5 h. Una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.9 mL, 5.36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 4 h. Cuando el material inicial se consumió, la reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1.1 mg, 69.6% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 353.0 $[M+1]^+$.

Intermediario 98: (R)-Piperidin-3-ilmetanol

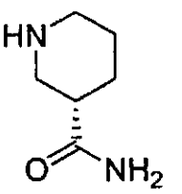


A. (R)-Piperidin-3-ilmetanol. Àcido (R)-Piperidino-3-carboxilico (2 g, 15.49 mmol) se agregó a tetrahidrofurano

(20 mL). A la suspensión se agregó hidruro de litio y aluminio (23.23 mL, 23.23 mmol, solución 1M en tetrahidrofurano) gota a gota y después se calentó a 60 °C por 18h bajo nitrógeno. La reacción se enfrió y se desactivó con heptahidrato de sulfato de sodio (0.5 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h y después se filtró. El filtrado se pasó a través de una columna de intrcambio ionico (Strata-XC) y después se liberó con amoniaco en metanol 2M. La solución se concentró para dar un aceite transparente, (0.55 g, 4.78 mmol, 30.8% de rendimiento). MS (ESI) m/z 116.2 $[M+1]^+$.

(S)-Piperidin-3-ilmetanol se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento iniciando con ácido (S)-Piperidino-3-carboxilico.

Intermediario 99: Clorhidrato de (S)-Piperidino-3-carboxamida



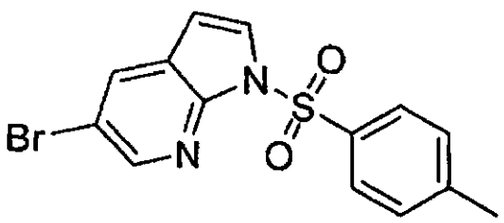
A. Ácido (S)-1-(ter-Butoxicarbonil)Piperidino-3-carboxilico. Ácido (S)-Piperidino-3-carboxílico (1g, 7.74 mmol) se agregó con etanol (50 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL) seguido con dicarbonato de di-ter-butilo (2.157 mL, 9.29 mmol) y después se agitó a la temperatura ambiente por 16h. La reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido blanco, (1.6 g, 6.98 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 230.4 $[M+1]^+$.

B. Clorhidrato de (S)-Piperidino-3-carboxamida. Ácido (S)-1-(ter-Butoxicarbonil)Piperidino-3-carboxilico (1.6 g, 6.98 mmol) se agregó con acetonitrilo (70 mL), trietilamina

(2.92 mL, 20.94 mmol), y O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluoro-fosfato (2.91g, 7.68 mmol). La reacción y se agitó a la temperatura ambiente por 5 min. Después se agregó cloruro de amonio (0.747 g, 13.96 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente por 20 min. La reacción se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se tratarom con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (5 mL). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 1h y después se concentró. El residuo se filtró y se enjuagó con acetato de etilo para dar un sólido blanco (0.32 g, 1.944 mmol, 27.9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 129.0 $[M+I]^+$.

El clorhidrato de (R)-piperidino-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento usando ácido (R)-piperidino-3-carboxilico como el material inicial.

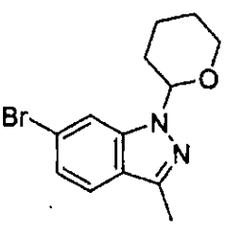
Intermediario 100: 5-Bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A. 5-Bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una solución agitada de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.682 g, 3.46 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -50 °C bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de p-Toluenesulfonilo (0.693 g, 3.63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -50°C hasta que todo el cloruro de p-toluenesulfonilo se disolvió. Se agregó hidruro de sodio (0.100 g, 4.15 mmol) para dar una mezcla anaranjada turbia. La mezcla resultante se calentó lentamente a 0°C durante 40 min y después se agregó

hidróxido de amonio acuoso para desactivar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (2-40% acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (1.133 g, 3.23 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.47 (d, J= 2.34 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 2.34 Hz, 1H), 7.92-8.02 (m, 3H), 7.43 (d, J= 8.20 Hz, 2H), 6.80 (d, J= 3.90 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 351.1 $[M]^+$, 353.2 $[M+2]^+$.

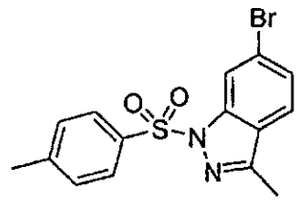
Intermediario 101: 6-Bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



A. 6-Bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. 6-Bromo-3-metil-1H-indazol (2.5 g, 11.85 mmol), tetrahidrofurano (20.0 mL), monohidrato de ácido p-toluenosulfonico (0.113 g, 0.592 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (1.625 mL, 17.77 mmol), y sulfato de magnesio (1.426 g, 11.85 mmol) se agregaron a un frasco de microondas, se sellaron, y se calentaron a 70°C por 4h. La reacción se filtró, se concentró, y después se purificó vía cromatografía en gel de sílice en un Emris Biotage SP1 (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se extrajeron bajo presión reducida

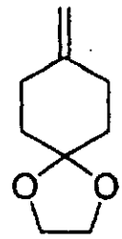
para dar 6-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1.6103 g, 5.46 mmol, 46.1% de rendimiento), como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 295.2 $[M]^+$, 297.2 $[M+2]^+$.

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



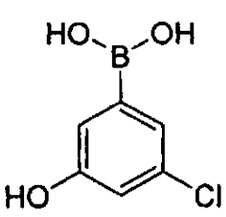
A. 6-Bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol. Una mezcla agitada de 6-bromo-3-metil-1H-indazol (2.33 g, 11.04 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (2.126 g, 11.15 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) bajo nitrógeno se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución de color ambar, transparente se enfrió con un baño de agua con hielo. Se agregó hidruro de sodio (0.318 g, 13.25 mmol), el baño frío se retiró, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1h. se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL) se agregó seguido por agua (40 mL). Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío y se lavaron con agua. Los sólidos se lavaron entonces con 50% dietil éter en hexano (50 mL) y se secaron al vacío para dar el producto deseado (3.66 g, 10.02 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.23 (d, J =1.56Hz, 1H), 7.76-7.87 (m, 3H), 7.60 (dd, J=.1.56, 8.59 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.20 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 365.2 $[M]^+$, 367.1 $[M+2]^+$.

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



A. 8-Metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9.15 g, 25.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (88 mL) a 0°C se agregó gota a gota n-butil litio (16.65 mL, 26.6 mmol, 1.6 M solución en hexanos) con agitación vigorosa. La suspension se volvió naranja brillante y transparente. La reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 1h antes de agregar una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (4.0 g, 25.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) a la temperatura ambiente. Después de la adición, se formó lentamente un precipitado amarillo. La reacción se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con hexanos. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage (eluyendo con 5-15% de acetato de etilo en hexanos). El 8-Metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (3.1g, 20.10 mmol, 78% de rendimiento) se aisló como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.66 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 2.11-2.25 (m, 4H), 1.50-1.66 (m, 4H).

Intermediario 104: Ácido 3-cloro-5-hidroxifenilboronico



A. 1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno. A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (10 g, 48 mmol) en metanol (250 mL) se agregó metóxido de sodio (5.18 g, 96 mmol) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se sometió a

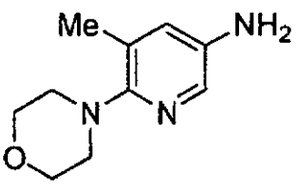
reflujo por 24h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío para dar 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (4 g, 36% de rendimiento) como un sólido blanco.

B. Ácido 3-cloro-5-metoxifenilboronico. A una solución agitada de 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (4.0 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó gota a gota n-butillitio (0.76 mL, 1.9 mmol, 2.5M en hexano) a -78°C bajo nitrógeno. Después que la mezcla se agitó por 1h a esta temperatura, se agregó borato de trimetilo (5.68 g, 54 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (100 mL) gota a gota, después se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH = 3. La solución orgánica se extrajo al vacío, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío para dar el producto crudo, el cual se lavó con éter para dar ácido 3-cloro-5-metoxifenilboronico (1.2 g, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.26 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

C. Ácido 3-Cloro-5-hidroxifenilborónico. A una solución agitada de ácido 3-cloro-5-metoxifenilboronico (1.2 g, 66 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó gota a gota tribromoborano (4.8 g, 20 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se desactivó con metanol a -78°C, se calentó a la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con

agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío para dar ácido 3-cloro-5-hidroxifenilboronico (1.08 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.71(br s, 1H), 8.14 (br s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (s, 1H).

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

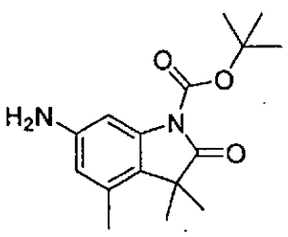


A. 4-(3-Metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina. 2-Cloro-3-metil-5-nitropiridina (5 g, 29.0 mmol), carbonato de potasio (8.01g, 57.9 mmol), dimetilsulfóxido (20 mL), y morfolina (5.05 mL, 57.9 mmol) se calentaron juntos a 80°C por 16h. La reacción se diluyó con agua, se filtró, y después se secó para dar 4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina (7.1g, 31.8 mmol, 110% de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.91 (d, J= 2.7Hz, 1H), 8.24 (dd, J= 0.8, 2.7Hz, 1H), 3.67-3.76 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). MS (ESI) m/z 224.2 $[M+1]^+$.

B. 5-Metil-6-morfolinopiridin-3-amina. 4-(3-Metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina (6.47 g, 29 mmol) se agregó con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (4 mL), 10% de paladio sobre carbón (100 mg), metanol (60 mL), y después se agitó en un hidrogenador de Parr bajo 40 psi de hidrógeno por 16h. La reacción se filtró a través de celita, se concentró, y después se purificó a través de gel de sílice (0-100% metanol en acetato de etilo) y se secó a un sólido marron para proporcionar la 5-metil-6-morfolinopiridin-3-amina, como una

sal de clorhidrato (2.7 g, 11.75 mmol, 40.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.29 (s, 3H) 3.08-3.16 (m, 4H) 3.69-3.79 (m, 4H) 7.51(d, J=2.34 Hz, 1H) 7.78 (br s, 1H). MS (ESI) m/z 194.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 106: 6-Amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo



A. 2-Bromo-3-metil-5-nitroanilina. 2-Bromo-3-metilanilina (4.420 g, 23.76 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (25 mL, 469 mmol) a la temperatura ambiente usando sonificación. La solución se enfrió a 0°C, y se agregó nitrato de potasio (2.62 g, 25.9 mmol) en una porción. La solución se volvió café con el tiempo. La LCMS después 45 min mostró ~10:1 de producto:material inicial. Se agregó otra porción de nitrato de potasio (240 mg, 2.374 mmol). Después 2h, la reacción se vertió lentamente en una mezcla de 100 mL de solución de hidróxido de amonio y hielo triturado, manteniendo la temperatura por debajo de la temperatura ambiente usando hielo triturado adicional. El sólido amarillo rojizo se recolectó mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 60°C por 16h para proporcionar la 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina deseada (5.3792 g, 23.28 mmol, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN del producto crudo mostró dos regioisomeros de nitración, con el regioisomero deseado que es ~85% de la mezcla. La nitroanilina cruda se llevó directamente a la siguiente reacción. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.94 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.98 Hz, 1H),

7.48 (d, J=2.34 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.73Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI): m/z 233.2 $[M+1]^+$.

B. Ácido N-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)metaclrilamida. Ácido metacrílico (1.961mL, 23.12 mmol) se pesó en a matraz de 200 mL y se disolvió en N,N-dimetilacetamida seca (30 mL). La solución se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de tionilo (1.70 mL, 23.29 mmol) gota a gota durante 1min. La solución se agitó por 20 min, y se agregó entonces 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina (3.8150 g, 16.51 mmol) como un sólido. Después de 30 min, se retiró el baño frío. Despuésde 1h, El análisis de LCMS mostró un pico intenso del producto. Se agregó agua (~100 mL) causando la precipitación de un sólido café. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío en un matraz fritado de medio de 60 mL, después se secó en un horno al vacío a 60°C por 2h para proporcionar la N-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)metacrilamida cruda (4.5198 g, 15.11 mmol, 92% de rendimiento). MS (ESI): m/z 299.4 $[M+1]^+$.

C. **3,3,4-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona.** N-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)metacrilamida (2.5451g, 8.51 mmol), acetato de paladio (II) (106.4 mg, 0.474 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2.80 g, 8.69 mmol), y N,N-dimetilformamida (24 mL) se agregaron a una matraz de 200 mL, el cual se tapo después con a diafragma y se inundó con nitrógeno. N,N-dimetilformamida (24 mL) se agregó vía una jeringa, y se burbujeó nitrógeno a través de la solución a través de una aguja por 5 min. Se agregó trietilamina (3.0 mL, 21.52 mmol) vía una jeringa, y el frasco se colocó en agitación en un baño de aceite a 80°C por 30 min. La tapa se removio entonces brevemente y se agregó formiato de sodio (0.675 g, 9.93 mmol) a la reacción caleinte. El frasco se tapó

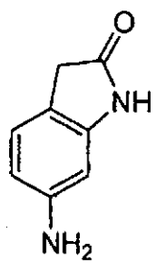
entonces, se burbujeó nitrógeno a través de la solución por 2 min usando una aguja, y la reacción se colocó en agitación a 80°C por 15 h. La reacción se filtró a través de celita y se concentró a un aceite café. La Cromatografía instantánea a traves de gel de sílice proprocionó la 3,3,4-trimetil-6-nitroindolin-2-ona deseada (0.9092 g, 4.13 mmol, 48.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.44 (br s, 1H), 7.76 (d, J=1.56Hz, 1H), 7.61(d, J=1.95 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 6H). MS (ESI): m/z 221.4 $[M+1]^+$.

D. 3,3,4-trimetil-6-nitro-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. 3,3,4-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona (0.9092 g, 4.13 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (1.602 mL, 6.90 mmol), tetrahidrofurano (10 mL) y bicarbonato de sodio (748.8 mg, 8.91 mmol) se colocaron en un matraz de 100 mL. Se agregó 4-(dimetilamino)piridina (51.8 mg, 0.424 mmol), y el matraz con la tapa floja se dejó en agitación intensa a 60°C en un baño de aceite. Despuésde 1.5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. Usando algo de salmuera para romper la emulsión, la capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía instantanea a traves de gel de sílice eluyendo con 0-25% de acetato de etilo en hexanos proprocionó el 3,3,4-trimetil-6-nitro-2-oxoindolin-1-carboxilato de ter-butilo (1.1263 g, 3.52 mmol, 85% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.64 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.56Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.55 (s, 6H). MS (ESI): m/z 265.2 $[M+1]^+$.

E. 6-amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolino-1-carbolate de

ter-butilo. 1.0% de paladio sobre carbón (72.3 mg, 0.068 mmol) y 3,3,4-trimetil-6-nitro-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (1.1263 g, 3.52 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (15 mL). El matraz se inundó con hidrógeno y se dejó agitándose bajo un globo de hidrógeno por 3 días, después se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar el 6-amino-3,3,4-trimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo deseado (1.0589 g, 3.65 mmol,104% de rendimiento). MS (ESI): m/z 291.1 $[M+1]^+$.

Intermediario 107: 6-Aminoindolin-2-ona

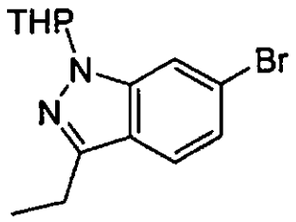


A. 2-(2,4-Dinitrofenil)acetato de metilo. A una solución agitada de ácido 2-(2,4-dinitrofenil)acético (11.3 g, 0.5 mol) en metanol (150 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (2 mL), y la mezcla se agitó a reflujo por 10 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se lavó con agua para dar el 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de metilo (9.4 g, 78.3% de rendimiento) como a un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51(dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.57 (s, 3H); MS (ESI): m/z: 241.0 $[M+H]^+$.

B. 6-Aminoindolin-2-ona. Una mezcla de 2-(2,4-dinitrofenil)acetat de metilo (4.8 g, 20 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% de humedad, p/p, 100 mg) en metanol

(50 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión se separó por filtración, el filtrado se calentó a 60°C por 12h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar la 6-aminoindolin-2-ona (220 mg, 7.4% de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.24 (s, 2H).

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



A. 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol. Bromuro de etilmagnesio (64.3 mL, 192.9 mmol, solución 3M en tetrahidrofurano) se agregó gota a gota a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (30.0 g, 148 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente duranmte 2h, se desactivó con solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida, y se secó al vacío para dar 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (16 g, 47%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.45 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 4.70 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.63 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.80 (m, 3H).

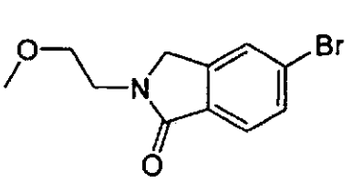
B. 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona. Una mezcla de

1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (15 g, 64.6 mmol) y óxido de manganeso (IV) (22.5 g, 258 mmol) en diclorometano (250 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo bajo presión reducida para dar la 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (9 g, 60.5%) como un sólido. MS (ESI): m/z 230.8 $[M+1]^+$.

C. 6-Bromo-3-etil-1H-indazol. Una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenillpropan-1-ona (9 g, 39.0 mmol) e hidrazida acuosa (50 mL, 85%) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se secó al vacío para dar 6-bromo-3-etil-1H-indazol (4.4 g, 50.3% de rendimiento) como a sólido. MS (ESI): m/z2 24.8 $[M+1]^+$.

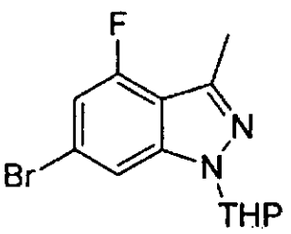
D. 6-Bromo-3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Una mezcla de 6-bromo-3-etil-1H-indazol (4.4 g, 19.5 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (3.3 g, 39 mmol), y ácido p-toluenosulfonico (374 mg, 1.95 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar 6-bromo-3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4.4 g, 73.2% de rendimiento). MS (ESI): m/z 310.8 $[M+3]^+$.

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



A. 5-Bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona. Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (2.4 g, 7.8 mmol) y 2-metoxietanamina (2.9 g, 39 mmol) en metanol (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 5-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona como un sólido blanco (1.2 g, 57% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (s,2H), 3.78 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.63 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.39(s, 3H).

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



A. (4-Bromo-2,6-difluorofenil)metanol. A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se agregó gota a gota a solución de complejo de sulfuro de borano dimetilo (16.1g, 212 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 3h. Se agregó metanol(300 mL) para desactivar la reacción, y el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío para dar (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (4.56 g, 97% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H).

B. 4-Bromo-2,6-difluorobenzaldehído. Una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (4.56 g, 20.5 mmol) y dióxido de manganeso (IV) (7.14 g, 82.2 mmol) en diclorometano (200 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3.54 g, 78%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 10.22 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, J=8.8 Hz, 2H).

C. 1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)etanol. Bromuro de etilmagnesio (6.4 mL, 19.3 mmol, solución 3M en tetrahidrofurano) se agregó gota a gota a una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3.54 g, 16.1 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente durante 2h, se desactivó con solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida, y se secó al vacío para dar 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanol (2.2 g, 58%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.12 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 1.54 (m, 3H).

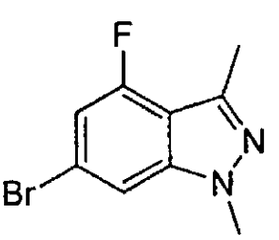
D. 1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)etanona. Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanol (2.2 g, 9.3 mmol) y dióxido de manganeso (IV) (3.2 g, 37.3 mmol) en diclorometano (50 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanona (1.7 g, 78%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ

(ppm) 7.14 (m, 2H), 1.54 (s, 3H).

E. 6-Bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol. Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanona (1.1g, 4.7 mmol) e hidrazida acuosa (235 mg, 4.7 mmol, 85%) en tetrahidrofurano se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió con acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice para dar 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (510 mg, 47.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 9.85 (br s, 1H), 7.31(d, J=0.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J_1=1.2Hz, J_2=9.2Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

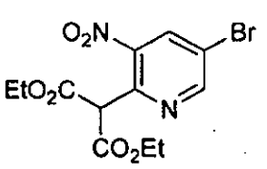
F. 6-Bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (510 mg, 2.24 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (376 mg, 4.47 mmol), y ácido p-toluenosulfonico (42.5 mg, 0.224 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice para dar 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (590 mg, 84.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.81(d, J=9.2Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).

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



A. 6-Bromo-4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol. A una solución de 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1H-indazol (500 mg, 2.19 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó hidruro de sodio (100 mg, 2.49 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó por 30 min a 0°C, se agregó yodometano (1.25 g, 8.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (10 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-4-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol (426 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.19 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.80 (dd, J_1=1.5 Hz, J_2=9.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

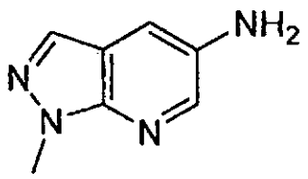
Intermediario 112: 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo



A. 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo. A una solución de dietilmalonato (6.35 g, 40 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (2.0 g, 50 mol, 60% en aceite mineral) a 0-2°C bajo nitrógeno atmósfera. Una vez que se terminó la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 10 minutos. Una

solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (5 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó lentamente, y la mezcla de reacción se mantuvo aproximadamente a 40°C por 1 hora. La reacción se desactivó con agua (50 mL), se extrajo con dietil éter (150 mLx3), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío para dar una aceite café, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (5 g, 65.6% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 1.30 (m, 6H).

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

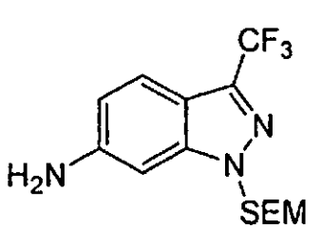


A. 5-Bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A una solución de 1-metil-1H-pirazol-5-amina (5g, 51.5 mmol) en ácido acético (50 mL) se agregó 2-bromomalonaldehído (7.5 g, 50 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL), y la mezcla se sometió a reflujo por 2 días. La solución se concentró, y se fraccionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3.0 g, 27% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

300

B. 1-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (880 mg, 4 mmol), difenilmetanimina (1.08 g, 6 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (734 mg, 0.8 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1.24 g, 2 mmol), y ter-butóxido de sodio (576 mg, 6 mmol) en tolueno (18 mL) se calentó a 115°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 4% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(difenilmetilen)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (1.2 g, cruda). La N-(difenilmetilen)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina cruda se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó ácido clorhídrico (2 N, 5 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla se ajustó a pH=8 con solución saturada de carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 33% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (4 20 mg, 68.4% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

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

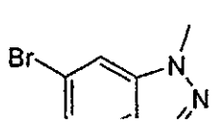


A. 6-Nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-indazol.

Una solución agitada de 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (15 g, 35.8 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (3.4 g, 17.9 mmol), yoduro de cobre (I) (1.36 g, 7.2 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se calentó a 120°C por 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó mas 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1.72 g, 8.95 mmol), y la mezcla se calentó a 120°C por 16h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 1% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (2.0 g, 15.5% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.62 (t, J=8.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J=8.4 Hz, 1H), -0.05 (s, 9H).

B. 3-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina. Una mezcla de 6-nitro-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1.0 g, 2.77 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% de humedad, p/p,100 mg) en metanol (10 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 2h. La suspensión se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar 3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (900 mg, 98% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.56 (t, J=8.4 Hz, 2H), 0.88 (t, J=8.4 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H).

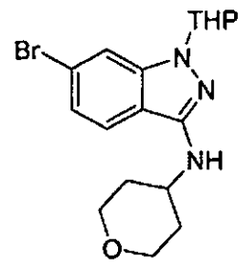
Intermediario 115: 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-



ilamino)Piperidino-1-carboxilato de ter-butilo

A. 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)Piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (400 mg, 1.77 mmol) en una mezcla de ácido acético (2 mL) y metanol (40 mL) se agregó 4-oxoPiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (525 mg, 2.65 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se enfrió a 0°C, se agregó y cianoborohidruro de sodio (223 mg, 3.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilmino)piperidino-1-carboxilato de terbutil (700 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 309.0 $[M+1]^+$.

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

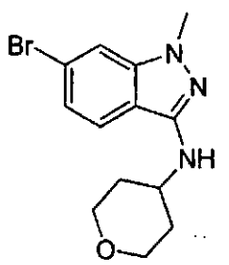


A. 6-Bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. A una solución de 6-bromo-1H-indazol-3-amina (915 mg, 4.34 mmol) en una mezcla de ácido acético (4 mL) y metanol

(80 mL) se agregó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (650 mg, 6.50 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó cianoborohidruro de sodio (547 mg, 8.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina(860 mg, 67% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 295.9 $[M+1]^+$.

B. 6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. Una mezcla de 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)H-1-indazol-3-amina (860 mg, 2.91 mmol) y ácido p-toluenosulfonico (50 mg, 0.29 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-piran (489 mg, 5.82 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo a 70°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina.

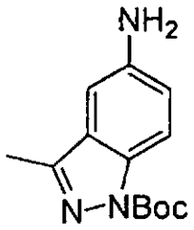
Intermediario 117: 6-Bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina



A. 6-Bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina. A una mezcla de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (420 mg, 1.86 mmol) en una mezcla de ácido acético (2

mL) y metanol (40 mL) se agregó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (279 mg, 2.79 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se enfrió a 0°C, se agregó cianoborohidruro de sodio (234 mg, 3.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-amina (570 mg, 84% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido. MS (ESI): m/z 309.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 118: 5-amino-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de ter-butilo

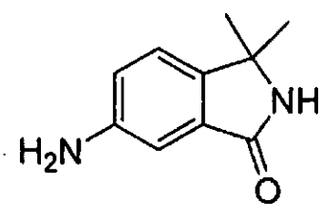


A. 3-metil-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-metil-5-nitro-1H-indazol (0.95 g, 5.36 mmol) en etanol (12 mL) se agregó dicarbonmato de di-ter-butilo (1.755 g, 8.04 mmol). La reacción se agitó a 50°C por 5h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el solvente se extrajo bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco, el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 278.4 $[M+1]^+$.

B. 5-Amino-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de ter-

butilo. A una solución de 3-metil-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de ter-butilo (1.486 g, 5.36 mmol) en etanol (25 mL) se agregó paladio sobre carbón (0.057 g, 0.536 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente por 16h bajo 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, (Biotage, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo (1g, 75% de rendimiento). MS (ESI) m/z 248.9 $[M+1]^+$.

Intermediario 119: 6-Amino-3,3-dimetilisoindolin-1-ona



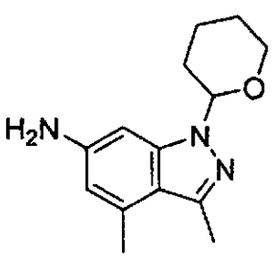
A. 3,3-Dimetilisoindolin-1-ona. Ácido 2-cianobenzoico (3 g, 20.39 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL) y después se enfrióa -78°C. Se agregó metil litio (127 mL, 204 mmol) gota a gota y la reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con salmuera después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar el producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.58-8.69 (m, 1H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.45 (dd, J=1.56, 7.42Hz, 1H), 1.44 (s, 6H). MS (ESI) m/z 162.2 $[M+1]^+$.

B. 3,3-Dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona. 3,3-Dimetilisoindolin-1-ona (0.600 g, 3.72 mmol) se disolvió en

ácido sulfúrico (6.7 mL) y después se enfrió a 0°C. Se agregó nitrato de potasio (0.587 g, 5.81 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante toda la noche mientras se eleva gradualmente la temperatura a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar 3,3-dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona (0.700 g, 3.39 mmol, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.67 (d, J=1.95 Hz, 1H), 8.47 (dd, J= 2.15, 8.40 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.08-7.25 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).

C. 3,3-Dimetil-6-aminoisoindolin-1-ona. 3,3-Dimetil-6-nitroisoindolin-1-ona (1.5 g, 7.27 mmol) se pusó en metanol (60 mL) y se agregó una cantidad catalítica de paladio sobre carbon. La reacción se agitó entonces bajo 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso por 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el solvente se extrajo bajo presión reducida para dar 6-amino-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (1.218 g, 6.91 mmol, 95% de rendimiento). MS (ESI) m/z 177.1[M+1]$^+$.

Intermediario 120: 3,4-Dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina



A. 2,3-Dimetil-5-nitroanilina. A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido sulfúrico concentrado (40 mL, 750 mmol) a 0°C. A esto se agregó 2,3-dimetilanilina (5

g, 41.3 mmol) en porciones pequeñas y después que se terminó la adicion el matraz se enfrió a -10°C. Se agregó una mezcla de ácido nítrico fumante (2.2 mL, 49.2 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (6.6 mL) durante 45 min y la mezcla se agitó por una hora adicional a 0°C. La mezcla se vertió en agua con hielo, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,3-dimetil-5-nitroanilina (3.63 g, 21.84 mmol, 52.9% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 167.4 $[M+1]^+$.

B. 4-Metil-6-nitro-1H-indazol. Una solución de nitrito de sodio (0.415 g, 6.02 mmol) en agua (1.4 mL) se agregó a una solución de 2,3-dimetil-5-nitroanilina (1g, 6.02 mmol) en ácido acético (137 mL). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 24h. Los solventes se removieron al vacío dando un sólido que se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de sílice. El acetato de etilo se removió finalmente para dar 4-metil-6-nitro-1H-indazol (0.900 g, 5.08 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 178.2 $[M+1]^+$.

C. 3-Yodo-4-metil-6-nitro-1H-indazol. Una solución de 4-metil-6-nitro-1H-indazol (0.900 g, 5.08 mmol) en una mezcla de dioxano (25 mL) e hidróxido de sodio (2N en agua, 3.81 mL, 7.62 mmol) se agitó a la temperatura ambiente por 1h. Se gregó Yodo (1.547 g, 6.10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 12h. La capa acuosa se neutralizó con cloruro de hidrógeno (6N en agua) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después que las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 3-yodo-

4-metil-6-nitro-1H-indazol (1.38 g, 4.55 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 304.2 $[M+1]^+$.

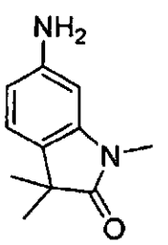
D. 3-Yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. 3-Yodo-4-metil-6-nitro-1H-indazol (1.38 g, 4.55 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (0.457 mL, 5.01 mmol) y ácido metanolsulfónico (0.035 mL, 0.546 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (15 mL) y se agitaron a 75°C. Después de 6h, la solución se diluyó con trietilamina (0.5 mL) se condensó bajo presión redùcida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1.4 g, 3.62 mmol, 79% de rendimiento). MS (ESI) m/z 388.2 $[M+1]^+$.

E. 3,4-Dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indol. Una mezcla de 3-yodo-4-metil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1.4 g, 3.62 mmol), ácido metilboronico (0.649 g, 10.85 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-palladio(0) (0.418 g, 0.362 mmol) y carbonato de cesio (3.53 g, 10.85 mmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se calentó a 90°C durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de Celita, el solvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3,4-dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0.897 g, 3.26 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 276.5 $[M+1]^+$.

F. 3,4-Dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina. 3,4-Dimetil-6-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0.897 g, 3.26 mmol) se disolvió en acetato de etilo

(60 mL) y metanol (10 mL) y se inundó con nitrógeno, se trató con 10% de paladio sobre carbón activado (0.173 g, 1.629 mmol) y se agitó bajo un globo lleno con hidrógeno por 24h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y se concentró para dar un sólido naranja oscuro el cual se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (10-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min) para dar 3,4-dimetil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (0.528 g, 2.150 mmol, 66% de rendimiento). MS (ESI) m/z 246.5 $[M+1]^+$.

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

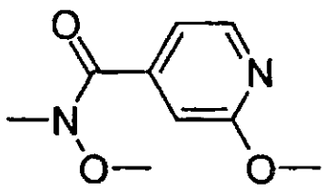


A. 1,3,3-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona. A una suspensión café de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (1.82 g, 8.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a la temperatura ambiente, se agregó carbonato de potasio (1.830 g, 13.24 mmol), seguido por sulfato de dimetilo (1.054 mL, 11.03 mmol) gota a gota (puro). Después de la agitación por 24h, la reacción estaba incompleta cuando se verificó por TLC. Se agregó sulfato de dimetilo adicional (0.5 mL, 5.5 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite café que se purificó usando cromatografíaen columna instantanea en gel de sílice (eluyendo con 100% diclorometano) para dar el producto como

un sólido amarillo (1.46 g, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.98 (dd, 1H), 7.83 (d, J= 2.15 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.10 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.32 (s, 6H); Rf = 0.50, (33% de acetato de etilo en hexanos).

B. 6-Amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona. 1,3,3-Trimetil-6-nitroindolin-2-ona (1.42 g, 6.45 mmol) se suspendió en acetato de etilo (30 mL) y metanol (5 mL), y se agregó 10% de paladio sobre carbón (0.343 g, 3.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a 30°C por 1h después a la temperatura ambiente por 4h. La mezcla de reacción se inundó con nitrógeno y se filtró a través de una capa de Celita, se lavó con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró para dar 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona como un sólido gris pálido (0.997 g, 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.83-6.99 (m, 1H), 6.12-6.27 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.17 (s, 6H); MS (ESI) m/z 191.0 $[M+1]^+$.

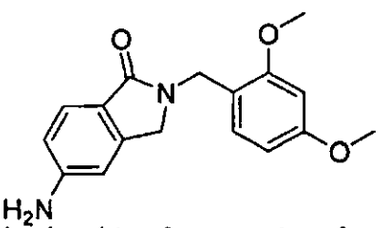
Intermediario 122: N,2-Dimetoxi-N-metilisonicotinamida



A. N,2-Dimetoxi-N-metilisonicotinamida. Cloruro de oxalilo (6.27 mL, 71.8 mmol) se agregó gota a gota lentamente a una suspensión agitada de ácido 2-metoxiisonicotinico (10.00 g, 65.3 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.101 mL, 1.306 mmol) en diclorometano (300 mL). La mezcla blanca resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 2h. Se observó evolución de gas pero no se generó calor. La mezcla resultante se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó

clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9.56 g, 98 mmol) seguido por trietilamina (45.5 mL, 327 mmol) lentamente. La suspernsion pegajosa resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. El LCMS después de 10 min mostró la conversión completa al producto deseado. Se agregó agua y la reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (5-60% de acetato de etilo en hexano) para dar N,2-dimetoxi-N-metilisonicotinamida (11.0 g, 56. mmol, 86% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 197.3[M+1]$^+$.

Intermediario 123: 5-Amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona



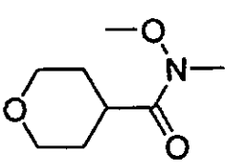
A. 2-(Bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo. 2-Metil-4-Nitrobenzoato de metilo (5 g, 25.6 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (60 mL) y después se purgó con nitrógeno por 10 min. N-bromosuccinimida (5.47 g, 30.7 mmol) y peróxido de benzoilo (0.124 g, 0.512 mmol) se agregaron a la solución y después se calentó a 70°C por 16h. La reacción se concentró y después se purificó vía cromatografía en gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para dar an sólido anaranjado (3.5 g, 12.77 mmol, 49.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.35 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.16-8.25 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.97-4.09 (m, 3H).

B. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitroisoindolin-1-ona. Una

mezcla de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (2.5 g, 9.12 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.525 g, 9.12 mmol), trietilamina (3.81mL, 27.4 mmol) en metanol (25 mL) se sometió a reflujo por 16h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. La cromatografía instantánea (30-50% de acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como un sólido amarillo (2.5 g, 7.68 mmol, 84% de rendimiento). MS (ESI) m/z 329.9 $[M+1]^+$.

C. 5-Amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitroisoindolin-1-ona (1g, 3.05 mmol) se disolvió en etanol y se purgó con nitrógeno. Se agregó paladio sobre carbón (0.530 g, 0.498 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno por 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad para dar el producto deseado como un sólido púrpura. El material crudo se cristalizó en acetato de etilo y hexano para dar 5-amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona como un sólido blanco (0.9 g, 3.02 mmol, 99%). MS (ESI) m/z 299.2$[M+1]^+$.

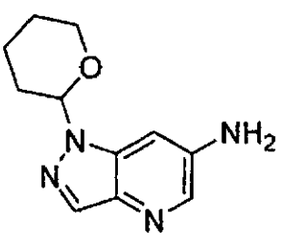
Intermediario 124: N-Metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



A. N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. N-Metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida sepreparó de acuerdo con el procedimiento descrito parato N,2-dimetoxi-N-

metilisonicotinamida a partir de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxilico (10 g, 77 mmol), cloruro de oxalilo (7.40 mL, 85 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilmina (9.4g, 115 mmol) y trietil amine (53.5 mL, 384 mmol). Después purification vía cromatografía instantanea (eluyendo con 30-70% de acetato de etilo en hexano), N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamidasa obtenida como un aceite amarillo (11.3 g, 65.2-01, 85% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 4.02 (ddd, J=11.52, 4.10, 1.95 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (td, J=11.81, 2.15 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.81-2.98 (m, 1H), 1.75-1.97 (m, 2H), 1.66 (dd, 2H); MS (ESI) m/z 174.2 $[M+I]^+$.

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



A. 6-Nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina. Una solución de nitrito de sodio (2.163 g, 31.3 mmol) en agua (20 mL) se agregó a una solución agitada de 2-metil-5-nitropiridin-3-amina (4 g, 26.1 mmol) en ácido acético (70 mL).la solución anaranjada resultante se agitó a la temperatura ambiente por 16h. La reacción se enfrió a 0°C y la mezcla de reacción se llevó a pH=7 vía la adición de hidróxido de sodio acuoso (6 M). Se agregaron agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó en un embudo de separación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se

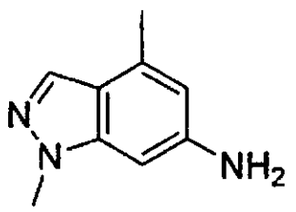
trituró con dietil éter. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con con dietil éter, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado, como un sólido naranja oscuro (2.3 g, 14.01 mmol, 53.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.29 (d, J= 2.34 Hz, 1H), 8.91(br s, 1H), 8.59 (br s, 1H). MS (ESI) m/z 165.2 [M+1]+.

B. 6-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina. Una solución de 6-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2 g, 12.19 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (1.538 g, 18.28 mmol) y ácido metanolsulfónico (0.119 mL, 1.828 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se calentó a 70°C durante toda la noche. La reacción se enfrió y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso a pH 7, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía instantanea (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como an sólido blancuzco (1.3 g, 5.24 mmol, 43.0% de rendimiento). (ESI) m/z 249.3$[M+1]^+$.

C. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina. 6-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1g, 4.03 mmol) se disolvió en 50% de etanol en acetato de etilo y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Se agregó paladio sobre carbón (0.6 g, 0.564 mmol) y la reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno por 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se lavó con etanol. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad para dar el producto deseado como un sólido púrpura, el cual se purificó mediante

cristalización en acetato de etilo en hexano para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina (0.8 g, 3.67 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. (ESI) m/z 219.4 $[M+1]^+$.

Intermediario 126: 1,4-Dimetil-1H-indazol-6-amina

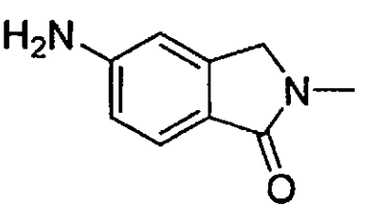


A. 1,4-Dimetil-6-nitro-1H-indazol. 4-Metil-6-nitro-1H-indazol (0.75 g, 4.23 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL). Entonces se agregó hidruro de sodio (0.203 g, 5.08 mmol, dispersion al 60% en aceite mineral) se a la temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó yoduro de metilo (0.318 mL, 5.08 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) gota a gota a la solución y se le permitió agitarse a la temperatura ambiente. Después de 2h, el analisis de LCMS mostró dos picos en la traza de UV, ambos en con las mismas masas de producto como los isómeros geometricos. La solución se condensó bajo presión reducida para dar un sòlido café. El sólido se diluyó con agua (25 mL) y se sometió a sonificación por 5 minutos. El sólido resultantese filtró y se lavó con agua adiciónal seguido por hexanos para dar un sòlido marrón. El sólido se purificó vía cromatografía en columna (Biotage, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (0.480g, 2.51 mmol, 59% de rendimiento) como se verificó vía ^{1}H RMN y NOE RMN. NOE-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.18 (Pico irradiado). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.66 (s, 3H);

MS (ESI) m/z 192.4 $[M+1]^+$.

B. 1,4-Dimetil-1H-indazol-6-amina. 1,4-Dimetil-6-nitro-1H-indazol (0.49 g, 2.56 mmol) se diluyó con etanol (20 mL) seguido por paladio sobre carbón (0.049 g, 0.460 mmol). La solución se evacuó y se purgó con hidrógeno gaseoso dos veces. Se permitió que la solución se agitará a la temperatura ambiente. Despuésde 1h, 11 analisis de LCMS mostró la mayoría de los materiales iniciales, con algo del intermediado de hidroxilaminaobsrvado. La solución se mantuvo en agitaron a la temperatura ambiente. Después de 4h, el analisis de LCMS mostró el consumo completo de los materiales iniciales. La solución se filtró a través de celita y el filtrado se condensó bajo presión reducida para dar un sólido rojizo (0.409 g, 2.54 mmol, 99% de rendimiento). MS(ES1) m/z 162.5 $[M+1]^+$.

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

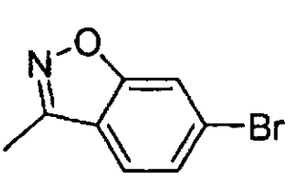


A. 2-Metil-5-nitroisoindolin-1-ona. A una solución/suspensión de 2-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (7 g, 25.5 mmol) en metanol (50 mL), se agregaron clorhidrato de metanamina (1.724 g, 25.5 mmol) y trietilamina (17.80 mL, 128 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante toda la noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se formaron cristales del producto. El producto se dejo cristalizar entonces durante el fin de semana a 0°C. Los sólidos foprmados se filtraron y se

disolvieron en diclorometano. Esta solución cruda solución se cargó en a una columna y se purificó mediante cromatografía en columna, (eluyendo con 0-10% metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el solvente se removió al vacío. Se obtuvo la 2-Metil-5-nitroisoindolin-1-ona (3 g, 15.61 mmol, 61.1% de rendimiento) como un sòlido amarillo naranja impuro. Este sòlido se uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 193.0 $[M+1]^+$.

B. 5-Amino-2-metilisoindolin-1-ona. A una solución/suspensión de 2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (3 g, 15.61 mmol) en metanol (50 mL) y etanol (50.0 mL), se agregó paladio sobre carbón. Un globo lleno con hidrógeno gaseoso se colocó y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se filtró y el solvente se extrajo al vacío. La 5-Amino-2-metilisoindolin-1-ona (2 g, 12.33 mmol, 79% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.27 (d, J = 7.81Hz, 1H), 6.47-6.66 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.96 (s, 3H); MS (ESI): m/z 163.0 $[M+1]^+$.

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



A. (E)-1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etanona oxima. A una solución de 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (2.8 g, 13.02 mmol) y agua (10 mL) se agregó acetato de sodio (1.602 g, 19.53 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1.176 g, 16.93 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a la temperatura ambiente por 16h. La solución se condensó bajo presión

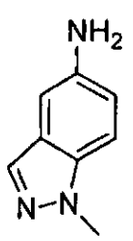
reducida y se diluyó con agua y se sometió a sonificación. El sólido resultante se filtró y se secó bajo las condicones de un horno al vacío para dar el compuesto del título (1.90 g, 8.26 mmol, 63.4% de rendimiento). MS(ES1) m/z 230.3 [M]+, 232.4 $[M+2]^+$.

B. (E)-1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etanona O-acetil oxima. (E)-1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etanona oxima (0.75 g, 3.26 mmol) se diluyó con anhídrido acético (7.69 mL, 82 mmol). Se permitió que la solución se agitara a 110°C en un matraz con tapa atornillada. Después de 5 minutos, se permitió que la mezcla se agitara a la temperatura ambiente por 30 minutos. La solución se condensó bajo presión reducida y se fraccionó entre amortiguador de fosfato pH 7 y acetato de etilo (2x). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el acetato de la oxima como un sólido blanco (0.880 g). El analisis de LCMS de esel material mostró lo que parecían ser 2 diferentes picos ambos con la misma masa del producto, sin embargo, ambos mostraron diferetes divisiones de Br a masas mayores. El sólido se purificó vía cromatografía en columna de biotage (100% hexanos (100 mL), después 0-45% de acetato de etilo en hexanos (700 mL), después 45-100% de acetato de etilo (100 mL)) para dar dos productos resueltos limpiamente. La ^{1}H-RMN confirmó la (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona O-acetil oxima como el primer eluido (0.252 g, 0.926 mmol, 28% de rendimiento) y el bis-acetato como el segundo eluido (0.487 g, 1.550 mmol, 48% de rendimiento). Primer eluido:^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm)11.46 (s, 1H), 7.32 (d,J=8.59 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.59,1.95 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); Segundo

eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.41-7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H),7.34-7.36 (m, 1H), 2.31 (s,3H), 2.30 (s,3H), 2.23 (s,3H).

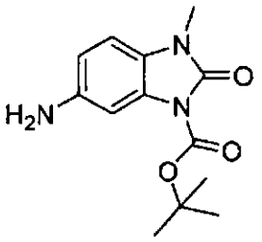
C. 6-Bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol. (E)-1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etanona O-acetil oxima (1.6 g, 6.95 mmol) se diluyó con piridina (10 mL) en un matraz con tapa atornillada y se calentó a 125°C por 16h. La TLC (40% de acetato de etilo en hexanos) confirma el consumo del material inicial y la formación del producto. La solución se condensó bajo presión reducida y el aceite se purificó vía cromatografía en columna de biotage (100% hexanos (100 mL), después 0-50% de acetato de etilo en hexanos (750 mL)) para dar 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol (1.19 g, 5.6 mmol, 68% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.75 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS(ES1) m/z 212.2 $[M]^+$, 214.2 $[M+2]^+$.

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



A. 1-Metil-1H-indazol-5-amina. A una solución de 1-metil-5-nitro-1H-indazol (1g, 5.64 mmol) en etanol (10 mL) se agregó paladio sobre carbón (0.060 g, 0.564 mmol) y la reacción se agitó a la la temperatura ambiente por 16h bajo 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró. El material crudo se trituró con acetato de etilo y diclometano para dar el compuesto del título como a un sólido púrpura claro (0.65g, 78% de rendimiento). MS (ESI) m/z 148.2 $[M+1]^+$.

Intermediario 130: 3-metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobenzimidazolcarboxilato de ter-butilo



A. (2-Amino-4-nitrofenil)metilamina. 2-Fluoro-5-nitroanilina (2 g, 12.81 mmol) se agregó a un tubo sellado con metilamina (5 mL, 40% en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante toda la noche. La reacción se evaporó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0 a 85% de acetato de etilo en hexanos) para dar (2-amino-4-nitrofenil)metilamina como a sólido rojo-anaranjado. MS (ESI) m/z 168.2 $[M+1]^+$.

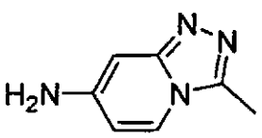
B. 1-Metil-5-nitro-3-hidrobenzimidazol-2-ona. Una solución de (2-amino-4-nitrofenil)metilamina (1.62 g, 9.69 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (1.571g, 9.69 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se agitó a 65°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0 °C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar 1-metil-5-nitro-3-hidrobenzimidazol-2-ona (1.81g, 9.37 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido beige, limpio. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.36-11.49 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 2.34, 8.59 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.34Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.98 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 194.5 $[M+1]^+$.

C. 3-metil-6-nitro-2-oxo-3-hidrobenzimidazolcarboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-benzo[dlimidazol-2(3H)-ona (1g, 5.18 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (2.404 mL, 10.35 mmol), y bicarbonato de sodio (0.870 g, 10.35 mmol) en tetrahidrofurano (37 mL) se agitó a

la temperatura ambiente por 3 días. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y tetrahidrofurano y se secó para dar 3-metil-6-nitro-2-oxo-3-hidrobenzimidazolcarboxilato de ter-butilo (1.39 g, 4.74 mmol,92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.52 (d, J=2.34Hz, 1H), 8.22 (dd, J=2.34, 8.59 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.59 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

D. 3-Metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobenzimidazolcarboxilato de ter-butilo. 3-Metil-6-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[imidazol-1-carboxilato de ter-butilo (1.38 g, 4.71 mmol) se tomó en metanol (30 mL) y se agregó una cantidad catalítica de paladio sobre carbón. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno gaseoso por 18 horas, se filtró a través de Celita y después se evaporó para dar 3-metil-6-amino-2-oxo-3-hidrobenzimidazolcarboxilato de ter-butilo (1.12 g, 4.25 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 264.2 $[M+z]^+$.

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



A. 1-(4-Nitropiridin-2-il)hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo. Un tubo se cargó con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.695 g, 0.759 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.277 g, 2.278 mmol), carbonato de cesio (6.19 g, 18.99 mmol) e hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (3.53 g, 15.19 mmol). El tubo se purgó con argon, y después se agregaron tolueno (20 mL) y 2-cloro-4-nitropiridina (3.01g, 18.99 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 100°C con agitación por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celita y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-(4-nitropiridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (4.5 g, 12.70 mmol, 66.9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 355.2 $[M+1]^+$.

B. Diclorhidrato de 2-hidrazinil-4-nitropiridina. A una mezcla agitada de 1-(4-nitropiridin-2-il)hidrazine-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (6.7 g, 18.91 mmol) en etanol (30 mL) a la temperatura ambiente se agregó cloruro de hidrógeno (142 mL, 567 mmol, 4N en dioxano). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno por 16h. Te resulting suspensión se concentró a la mitad en un evaporador rotatorio, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de dietiléter para dar diclorhidrato de 2-hidrazinil-4-nitropiridina (3.09 g, 13.61 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 155.2 $[M+1]^+$.

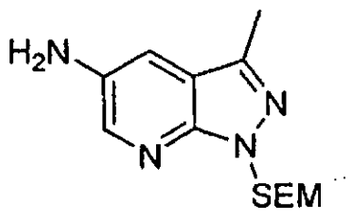
C. N'-(4-Nitropiridin-2-il)acetohidrazida. A una mezcla agitada de diclorhidrato de 2-hidrazinil-4-nitropiridina (1.6 g, 7.05 mmol) en piridina (54 mL) a la temperatura ambiente se agregó anhídrido acético (0.799 mL, 8.46 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 50°C por 16h. La suspensión resultante se concentró en un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó usando cromatografía instantánea (0-10% de metanol en diclorometano) para dar N'-(4-nitropiridin-2-il)acetohidrazida (0.646 g, 3.29 mmol, 46.7% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 197.3 $[M+1]^+$.

D. 3-Metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina. A una

solución de N'-(4-nitropiridin-2-il)acetohidrazida (0.641g, 3.27 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se agregó hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio hidróxido, sal interna (2.336 g, 9.80 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 65°C por 18h y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cargó en una columna biotage y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-10% metanol en diclorometano) para dar 3-metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0.467 g, 2.62 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo-blanco. MS (ESI) m/z 179.2 $[M+1]^+$.

E. 3-Metil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-7-amina. 3-Metil-7-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0.467 g, 2.62 mmol) se suspendió en metanol (10 mL) seguido por la adición de platino, 1% sobre carbón activado, Evonik F4 impurificado con vanadio (polvo con 50% de humedad) (0.100 g). La solución se evacuó y se purgó con hidrógeno gaseoso fresco tres veces y se permitió que la mezcla se agitara a la temperatura ambiente por 4h. La solución se filtró a través de Celita y el solvente se extrajo bajo presión reducida para dar 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina (0.388 g, 2.62 mmol,100% de rendimiento) como un sòlido café. MS (ESI) m/z 149.3 $[M+1]^+$.

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



A. 5-Bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida. A una

mezcla de ácido 5-bromo-2-cloronicotinico (6 g, 25.5 mmol) en cloruro de tionilo (30 mL) se agregó una gota de N,N-dimetilformamida, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 2h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró para dar cloruro de 5-bromo-2-cloronicotinoilo crudo. Una solución de sal de clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (3.45 g, 35.6 mmol) y trietilamina (7.48 g, 74.1 mmol) en diclorometano (80 mL), y una solución del cloruro de 5-bromo-2-cloronicotinoilo anterior en diclorometano (20 mL) se agregaron, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano (50 mLx3). La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida como un sólido (6.2 g, 71.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

B. 1-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona. Bromuro de metilmagnesio (6.0 mL, 18 mmol, solución 3M en tetrahidrofurano) se agregó gota a gota a una solución de 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente durante 2h, se desactivó con solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida, y se secó al vacío para dar 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (3.1g, 73.8% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.54 (s,

1H), 8.00 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

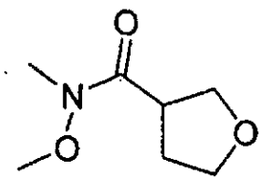
C. 5-Bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Una mezcla de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-etanona (3.1g, 13.3 mmol), aqueous hidrazine (782 mg, 13.3 mmol, 85%), y carbonato de potasio (1.83 g, 13.3 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice para dar 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2.0 g, 71.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

D. 5-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A una solución de 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2.0 g, 9.47 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó hidruro de sodio (455 mg, 11.4 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó por 1h a 0°C. Posteriormente se agregó gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.88 g, 11.4 mmol, la mezcla se siguió agitando por 1h a 0°C, se vertió en agua con hielo (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20-25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1Hpirazolo[3,4-b]piridina (1.6 g, 50% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.55(s, 1H), 8.12 (s, 1H),

5.76 (s, 2H), 3.62 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.55 (s,3H), 0.93 (t, J=8.4Hz, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ESI): m/z 341.9 $[M+1]^+$.

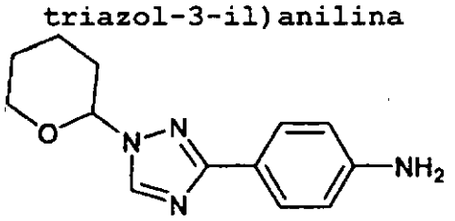
E. 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridina (1.7 g, 5 mmol), difenilmetanimina (1.36 g, 7.5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (920 mg, 1 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,11-binaftilo (1.55 g, 2.5 mmol), y ter-butóxido de sodio (720 mg, 7.5 mmol) en tolueno (30 mL) se calentó a 115°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 5-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(difenilmetilen)-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (2.5 g, crudo), cual se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó ácido clorhídrico (2N, 10 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla se ajustó a pH=8 con solución saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 10-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (1.1g, 79.1% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.58 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.90 (t, J=11.2Hz, 2H), -0.09 (s, 9H).

Intermediario 133: N-Metoxi-N-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida



A. N-Metoxi-N-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida. Una mezcla de ácido tetrahidrofurano-3-carboxilico (5 g, 43 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4.58 g, 48 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9.55 g, 50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6.75 g, 50 mmol), y 4-metilmorfolina (10.1g, 100 mmol) en diclorometano anhidro (200 mL) se agitó a 0°C por 1h. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente, se agitó durante toda la noche, se vertió en agua (200 mL). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, concentró al vacío, se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 8% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (3 g, 44.1% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Intermediario 134: 4-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



A. 3-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. A una solución/suspensión de 3,4-dihidro-2H-pirano (0.674 mL, 7.43 mmol), 3-bromo-1H-1,2,4-triazol (1g, 6.76 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregó ácido metanolsulfónico (0.053 mL, 0.811 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 horas a 75°C. La reacción mezcla se enfrió entonces y el solvente se extrajo al vacío.

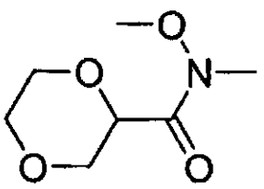
Se agregó agua a mezcla, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo al vacío para dar 3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (1.493 g, 6.43 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite el cual se lleó al siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 232.0 $[M+1]^+$.

B. 3-(4-Nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. A una suspensión/solución de ácido 4-nitrofenilboronico (1g, 5.99 mmol) en dimetoxietano (20 mL) y agua (10 mL), se agregó 3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (1.390 g, 5.99 mmol) seguido por carbonato de potasio. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción por 3 minutos. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.346 g, 0.300 mmol), y el matraz de reacción sellado se agitó a 120°C durante toda la noche. La reacción se enfrió y se agregó agua (50mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se extrajo al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-(4-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (400 mg, 1.458 mmol, 24.34% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.91 (s, 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H), 5.66 (dd, J=2.73, 9.76Hz, 1H), 3.98 (dtd, 1H), 3.58-3.80 (m, 1H), 1.86-2.35 (m, 3H), 1.48-1.83 (m, 3H). MS (ESI): m/z 275.2 $[M+1]^+$.

C. 4-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina. A una solución desgasificada de 3-(4-nitrofenil)-

1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (400 mg, 1.458 mmol) en metanol (100 mL) se agregó paladio sobre carbón (155 mg, 1.458 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La solución se filtró y el solvente se extrajo al vacío para dar 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (0.3568,1.458 mmol,100% de rendimiento) la cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 245.0 $[M+1]^+$.

Intermediario 135: N-Metoxi-N-metil-1,4-dioxano-2-carboxamida



A. 1,4-dioxano-2-carbonitrilo. Cloruro de hidógeno 4N en 1,4-dioxano (23 mL, 93 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2,3-dihidro-1,4-dioxina (8 g, 93 mmol) en tolueno (20 mL) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 min la solución incolora se transfirió a un embudo de goteo y se agregó gota a gota a una suspensión agitada de cianoplata (12.44 g, 93 mmol) en tolueno (100 mL) a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Después que se completó la adición, la mezcla resultante se calentó a 115°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno por 16h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con dietil éter. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó usando cromatografía instantánea (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente se

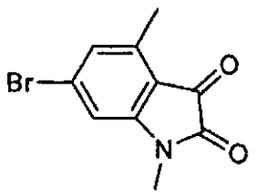
extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con hexano y se concentró en un evaporador rotatorio tres veces para dar el producto deseado (6.2 g, 54.8 mmol, 59.0% de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 4.55 (t, J=3.32Hz, 1H) 4.04 (ddd, J=12.59, 9.27, 2.73Hz, 1H), 3.87 (d, J=3.12Hz, 2H) 3.77-3.84 (m, 1H) 3.70-3.77 (m, 2H).

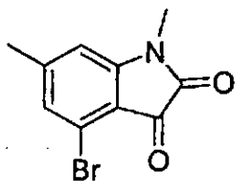
B. Ácido 1,4-dioxano-2-carboxilico. Una solución de hidróxido de sodio (5.0 g, 125 mmol) en agua destilada (45 mL) se agregó a 1,4-dioxano-2-carbonitrilo(6.5 g, 57 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por cuatro horas, se acidificó con ácido sulfúrico 6N (15 mL) y se extrajo con éter (3 x 30 mL). La solución de agua se evaporó a baja presión y se extrajo con éter. La solución de éter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó, dejando un aceite transparente el cual el cual se cristaliza cuando se enfría. Las recristalización en tetracloruro de carbono dio el ácido 1,4-dioxano-2-carboxilico (4.1g, 31.0 mmol, 54% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 8.88 (br s, 1H) 4.32 (dd, J=8.59,3.12Hz, 1H) 4.07 (dd, J=11.52, 3.32Hz, 1H) 4.00 (dt, J=11.71,2.93Hz, 1H) 3.64-3.83 (m, 4H).

C. N-Metoxi-N-metil-1,4-dioxano-2-carboxamida. Cloruro de oxalilo (1.093 mL, 12.49 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de ácido 1,4-dioxano-2-carboxilico (1.5 g, 11.35 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.018 mL, 0.227 mmol) en diclorometano (50 mL). La solución incolora resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 2h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, bajo nitrógeno después se agregó diclorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.7 g, 17.03 mmol) se agregó. La mezcla de suspensión pegajosa se

agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 10 min. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los orgánicos se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (30-70% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (1.5g, 8.56 mmol, 75%) como un aceite transparente. MS (ESI) m/z 176.4 $[M+1]^+$.

Intermediarios 136 y 137: 6-Bromo-1,4-dimetilindolino-2,3-diona y 4-bromo-1,6-dimetilindolino-2,3-diona





A. 3-Bromo-N,N,5-trimetilanilina. A una solución de sal de clorhidrato de 3-bromo-5-metilanilina (0.419 g, 2.25 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 mL) se agregó hidruro de sodio (0.162 g, 6.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 15 min. Se agregó yodometano (0.7 mL, 11.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 17h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3~50mL). La capas orgánicas se lavaron con sólución saturada de cloruro de amonio (100mL) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna, (eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexano) para dar 3-bromo-N,N,5-trimetilanilina (0.31g, 66.4% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.62 (d, J=1.95

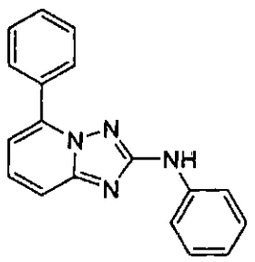
Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z 213.9 $[M+2]^+$.

B. 6-Bromo-1,4-dimetilindolino-2,3-diona y 4-bromo-1,6-dimetilindolino-2,3-diona. Una solución de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) (1.912 g, 17.05 mmol) en cloroformo (5 mL) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno se agregó gota a gota gas de nitrógeno y cloruro de oxalilo (1.492 mL, 17.05 mmol), para formar un sólido amarillo pálido. A este sólido se agregó lentamente 3-bromo-N,N,5-trimetilanilina (0.73 g, 3.41 mmol) en cloroformo (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción cambio de una suspensión amarilla a una suspensión café. La mezcla de reacción se calentó después a la temperatura ambiente, se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 90°C por 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con 10% hidróxido de sodio solución a pH 8-9. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (3x100mL), se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar la mezcla de regioisomeros como un sólido rojo-cafe. Los regioisomeros se separaron mediante cromatografía en columna (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexano). El compuesto menos polar se identificó como 6-bromo-1,4-dimetilindolino-2,3-diona(0.34 g, 39.2%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.27 (s, 1H), 7.21(s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI) m/z 256.1 $[M+2]^+$. La regioquímica se confirmó mediante NOE (NOE-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.44 (el pico irradiado suprime un pico principal a 7.21 ppm). La trazadle compuesto más polar se identificó como 4-bromo-1,6-dimetilindolino-2,3-diona y se purificó adicionalmente mediante trituration con metanol (0.146gI17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.16 (s, 1H),

7.02 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z 256.1[M+2]$^+$. La regioquímica se confirmó mediante mediante NOE (NOE-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.38 (el pico irradiado suprime dos picos principales a 7.02 y 7.16 ppm).

EJEMPLOS

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



A. 2-(3-Etoxicarbonil-2-tioureido)-6-bromopiridina. A una solución de 2-amino-6-bromopiridina (8 g, 46.5 mmol) en dioxano (160 mL) se agregó gota a gota isotiocianato de etoxicarbonilo (6.09 g, 46.5 mmol) bajo nitrógeno a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1). Cuando el material inicial se consumió, el dioxano se extrajo bajo presión reducida para dar 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureid0)-6-bromopiridina (14.81g) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.16 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 8. 1Hz, 1H), 7.84 (dd, JI = 8.1, Jz= 7.2Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z 303.9 [M+1]$^+$.

B. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (16.16 g, 232.5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23.89 mL, 139.5 mmol) en a mezcla de metanol y etanol (v/v,1:1,95 mL) se agregó 2-(3-

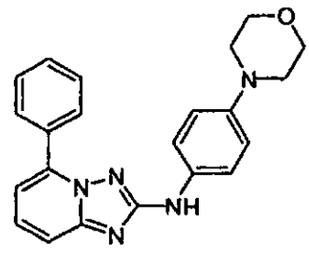
etoxicarbonil-2-tioureido)-6-bromopiridina (14.81g, 46.5 mmol) en una porción, a la temperatura ambiente. Después de ser agitada a la temperatura ambiente por 2h, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. La TLC (acetato de etilo: metanol = 20:1) indica que el material inicial se consumió. Los volatiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con una mezcla de metanol y dietil éter (4:1,18.5 mL). Después de ser secado bajo alto vacío, se obtuvo 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1 ,5-a]piridin-2-amine (7.29 g, 74% de rendimiento total para los dos pasos) se obtuvo como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 213.0 $[M+1]^+$.

C. 5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.5 g, 11.8 mmol), ácido fenil borónico (2.88 g, 23.6 mmol), trifenilfosfina (618 mg, 2.36 mmol) y fosfato de potasio (5.00 g, 23.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (35 mL) se desgasificó, y se agregó acetato de paladio (0.5 g, 1.77 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 15-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.7 g, 68.5% de

rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.92 (m, 2H), 7.59-7.34 (m, 5H), 7.40 (d, J = 7.2, 1H); MS (ESI): m/z 211.0 $[M+1]^+$.

D. N,5-Difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0.94 mmol), bromuro de fenilo (163 mg, 1.03 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (54 mg, 0.094 mmol) y carbonato de cesio (430 mg, 1.32 mmol) en dioxano (8 mL) se desgasificó, y se agregó tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (43 mg, 0.047 mmol), bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120°C con agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (130 mg, 48% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.68-7.51 (m,6H), 7.22 (t,J=7.6Hz, 2H),7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.6Hz, 1H); MS (ESI): m/z 286.9 $[M+1]^+$. Se pueden usar yoduros o cloruros en lugar de los bromuros para esta reacción de acoplamiento.

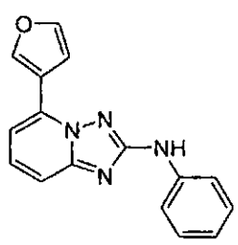
Ejemplo 2: N-(4-Morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-amina



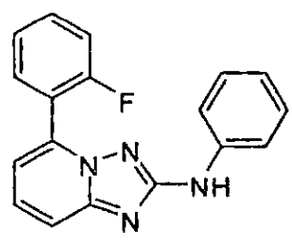
A. N-(4-Morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-2-amina. Después que la mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0.47 mmol), 4-(4-bromo-fenil)-morfolina (137 mg, 0.57 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (27 mg, 0.047 mmol) y ter-butóxido de potasio (105 mg, 0.94 mmol) en dioxano (6 mL) se desgasificó, se agregó tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (21.6 mg, 0.024 mmol), bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación, bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como la base libre, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato correspondiente con solución metanólica de clorhidrato (28 mg, 15.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.91(br s, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75-7.52 (m, 9H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.45 (s, 4H); MS (ESI): m/z 372.2 $[M+1]^+$.

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



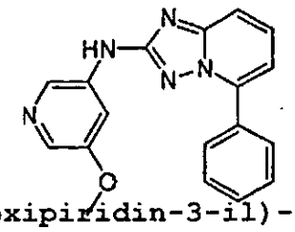
Ejemplo 4: 5-(2-Fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-amina



A. 5-(2-Fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-(2-Fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se preparó a partir de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y ácido 2-fluorofenilboronico, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (73 mg, 0.3 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (37 mg, 0.064 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (29 mg, 0.032 mmol), bromobenceno (47 mg, 0.3 mmol) y ter-butóxido de potasio (72 mg, 0.64 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó y después la fase acuosa se se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (40-70% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacetico en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como la sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato correspondiente con solución metanólica de clorhidrato (23 mg, 24% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H),

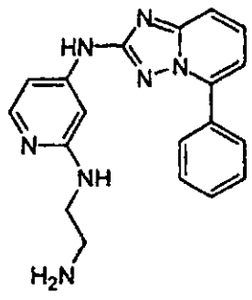
7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.07 (m, 1H); MS (ESI): m/z 305.1 $[M+1]^+$.

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



A. N-(5-Metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (303 mg, 1.44 mmol), 3-bromo-5-metoxi-piridina (245 mg, 1.31 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo (162 mg, 0.26 mmol) y ter-butóxido de sodio (252 mg, 2.88 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó, y se agregó tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (119 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno con agitación durante toda la noche. El tolueno se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto crudo, el cual se recriztalizó en metanol para dar N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (170 mg, 41.0% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 3.76 (s, 3H); MS (ESI): m/z 318.1$[M+1]^+$.

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

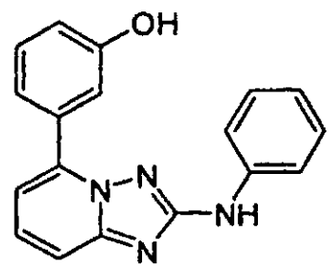


A. N-(2-Cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (420 mg, 2.0 mmol), 2-cloro-4-yodo-piridina (478 mg, 2.0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (180 mg, 0.2 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (230 mg, 0.4 mmol) y carbonato de cesio (1.3 g, 4.0 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se lavó con agua (10 mL) y metanol (20 mL), y se secó al vacío para dar N-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (502 mg, 78% de rendimiento) como un sólido el cual se usó sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 321.9 [M+H]+.

B. N^2-(2-aminoetil)-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridino-2,4-diamina. Una mezcla de N-(2-cloropiridin-4-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (160 mg, 0.5 mmol), etano-1,2-diamina (5 mL) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.05 mmol) en a tubo sellado se irradió en un horno de microondas (150 W) a 150°C bajo nitrógeno por 45 min. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (24-54%:acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min) para dar N^2-(2-aminoetil)-

N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridino-2,4-diamina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (35 mg, 20% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.92 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.21(dd, J_1=1.2Hz, J_2=7.6Hz, 1H), 6.9 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J=6.0,2H); MS (ESI): m/z 346.1 [M+1].

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

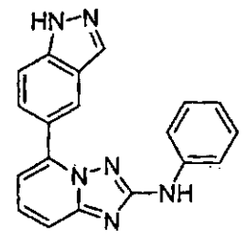


A. 5-Bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 9.39 mmol) en 100 mL de dioxano se agregó yodobenceno (3.83 g, 18.78 mmol), ter-butóxido de sodio (1304 g, 18.78 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanene (1.086 g, 1.878 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)paladio (0.903 g, 0.986 mmol) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 2h. Tras la terminación de la reacción, como se indica mediante LCMS, la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-80% de acetato de etilo en hexanos)

para dar el compuesto del título como un sòlido café (1.3 g, 48% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm) 9.84 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 290.13 $[M+1]^+$.

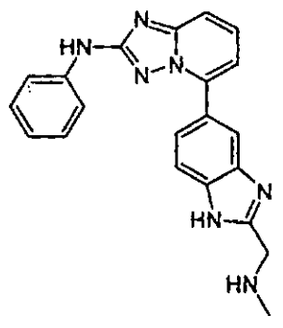
B. 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol. Una solución desgasificada de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (60 mg, 0.286 mmol), ácido 3-hidroxi-fenilboronico (43 mg, 0.312 mmol), bicloruro de 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (15 mg, 0.020 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1mL) en dioxano (3 mL) se sometió a reflujo por 2h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 15-20% acetato de etilo en éter de petróleo) dando 3-(2-(fenilamino)-[172,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol (45 mg, 52% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.81 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (m, 1H); MS (ESI): m/z 303.0 $[M+1]^+$.

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



A. 5-(1H-Indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (180 mg, 0.625 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrarnetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-H1-indazol-1-carboxilato de ter-butilo (258 mg, 0.72mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (72 mg, 0.06 mmol) y una solución acuosa de fosfato de potasio (2M , 0.625 mL, 1.3 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) en un tubo se calentó a 85°C con agitación, bajo nitrógeno durante toda la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y se agregó gota a gota solución metanólica de clorhidrato (2 M, 2 mL). La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar 5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (82 mg, 41% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.65 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.83 (t, J = 7.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 327.1 $[M+1]^+$. Alternativamete esta reaccion se puede corer en N,N-dimetilformida como el solvente y la temperatura de 100°C.

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



A. 5-(4-Amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.5 g mg, 1.89 mmol), 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.54 g, 1.89 mmol), carbonato de sodio (0.4 g, 3.78 mmol), y tetraquis(trifenil-fosfine)paladio (0) (50 mg, 0.043 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (v/v, 3:1,12 mL) se calentó a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se evaporó. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.39 g, 60% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.63 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.08-8.06 (dd, J_1=9.2hZ, J_2= 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 347.0 $[M+1]^+$.

B. 4-(2-Fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina. Una mezcla de 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.59 g, 1.72 mmol), polvo de zinc (1.12 g, 17.2 mmol), y cloruro de amonio (0.92 g, 17.2 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1,30 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se

concentró al vacío para dar 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina (0.36 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.54 (br s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.95 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.63 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.63 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 317.0 $[M+1]^+$.

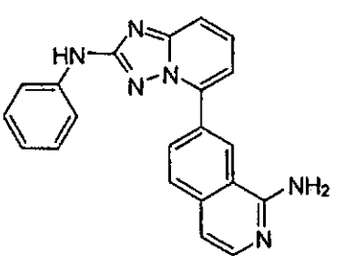
C. 5-(2-(Clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina (0.34 g, 1.1 mmol) y clorhidrato 2-cloroacetimidato de etilo (0.17 g, 1.1 mol) en etanol anhidro (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 4h. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.34 g, 84% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.03 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 7.88-7.51 (m, 6H), 7.39-7.21 (m, 3H), 6.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.97 (s, 2H); MS (ESI): m/z 375.0 $[M+1]^+$.

D. 5-(2-((Metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(0.18 g, 0.4 mmol) y solución acuosa de metilamina (0.24 g ,2.0 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa

345

en fase invertida (20-54% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (0.65 g, 37% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.53 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 2H), 7-40 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.97 (s, 3H); MS (ESI): m/z 370.1[M+1]$^+$.

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



A. 5-(1-Cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridino-2-amina. Una mezcla desgasificada de ácido 1-cloroisoquinolin-7-ilboronico (288 mg, 1.38 mmol), 5-bromo-Nfenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (400 mg, 1.38 mmol), fosfato de potasio (296 mg, 2.76 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (160 mg, 0.138 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se lavó con acetato de etilo para dar 5-(1-

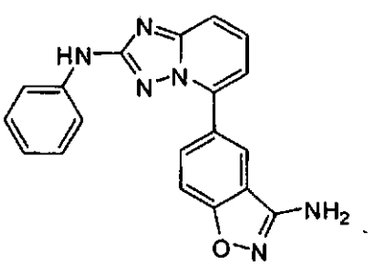
cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 38.7% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.68 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.41(d, J=5.2Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01(de, J= 5.6Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.44 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.85 (t, J=7.2Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 372.1 $[M+1]^+$.

B. N-(4-Metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina. Una mezcla de 5-(1-cloroisoquinolin-7-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0.54 mmol) y (4-metoxifenil)-metanamina (20 mL) se calentó a 180°C por 6h. Entonces mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (34-54%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua, durante 15 min) para dar N-(4-metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (120 mg, 47% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.67 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.35 (m, 4H), 7.21(t, J=7.6Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.83 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H); MS (ESI): m/z 473.1 $[M+1]^+$.

C. 7-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina. Una solución de N-(4-metoxibencil)-7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin -1-amina (120 mg, 0.25 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) se sometió a reflujo por 6h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto

crudo el cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (30-50%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, over 12 min) para dar 7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (28 mg, 31.5% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.18 (br s, 1H), 8.67 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.71 (m,2H), 7.58 (m,3H), 7.36 (de, J=7.2Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.01(m, 1H); MS (ESI): m/z 353.1$[M+1]^+$.

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



A. 2-Fluoro-5-(2-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo. A una mezcla desgasificada de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (700 mg, 2.8 mmol), 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (400 mg, 1.4 mmol) y acetato de potasio (317 mg, 9.51 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (104 mg, 0.14 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-

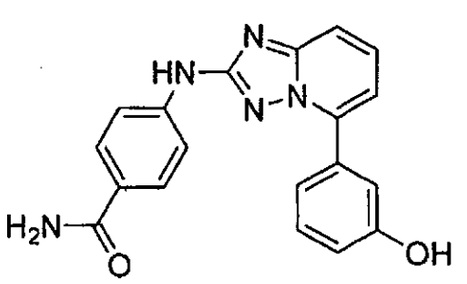
il)benzonitrilo (300 mg, 65% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.70 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.37 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.86 (m, 1H); MS (ESI): m/z 330.0 $[M+1]^+$.

B. 5-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(propan-2-ilidenaminooxi)benzonitrilo. Propan-2-ona oxima (131mg, 1.8 mmol) se agregó a una solución de ter-butóxido de potasio (202 mg, 1.8 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), y la mezcla se agitó por 1h a la temperatura ambiente. Se agregó 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo (300 mg, 0.9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (30-60%:acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 25 min) para dar 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(propan-2-ilidenaminooxi)-benzonitrilo como una sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 43.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.12 (dd, J_1=6.4Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.68 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); MS (ESI): m/z 383.0 $[M+1]^+$.

C. 5-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5il)benzo[isoxazol-3-amina. Una solución de 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(propan-2-

ilidenaminooxi)benzonitrilo (150 mg, 0.39 mmol) en ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico 5N (4:1, 50 mL) se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante toda la noche. El solvente se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (27-57%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (67 mg, 47.0% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.31(d, J=7.2Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J=7.6Hz, 1H); MS (ESI): m/z 343.0 $[M+1]^+$.

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



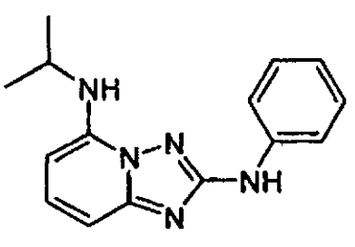
A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. A una solución naranja de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.00 g, 9.39 mmol) en dioxano (100 mL) se agregó 4-yodobenzonitrilo (4.30 g, 18.78 mmol), carbonato de cesio (6.12 g, 18.78 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.086 g, 1.878 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)paladio (0.903g, 0.986 mmol) a la

temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 18h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción, como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo parduzco (0.565 g, 20% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.55 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 315.14 $[M+1]^+$

B. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una solución amarillo pálido de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (0.909 g, 2.89 mmol) en ácido fosfórico al 85% (15 mL) se calentó a 100°C por 2h. Trás la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en un minimo de agua, y se hizo neutra con hidróxido de sodio 1N (f 6-7). La mezcla se extrajo con 20% de isopropanol en cloroformo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-8% de amoniaco metanólico saturado en cloroformo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.677 g, 71% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, J=8 Hz), 7.53 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.7.45-7.42 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 332.16 y 334.16 $[M]^+$ y $[M+2]^+$.

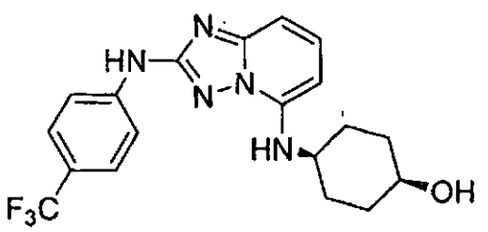
C. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. A una solución incolora de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida (0.150 g, 0.452 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó ácido 3-hidroxifenilboronico (0.069 g, 0.497 mmol), carbonato de sodio (0.020 g, 0.189 mmol) se disolvió en una cantidad mínima de agua y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.026 g, 0.032 mmol) a la temperatura ambienla temperatura bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 18h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-15% amoniaco metanólico saturado en cloroformo para dar un sòlido amarillo pálido. Este sólido se lavó con metanol y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título puro como un sòlido de color parduzco (92.1% puro, 0.036 g, 23% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.12 (br s, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H); MS (EST) m/z 346.35 $[M+1]^+$

Ejemplo 13: N^5-Isopropil-N^2-fenhil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina



A. N^5-Isopropil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina. Una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (60 mg, 0.286 mmol) e isopropilamina (5 mL) en un recipiente sellado se calentó a 120°C durante toda la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para N^5-isopropil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina. (20 mg, 35.9%) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.63 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.15 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6Hz, 6H); MS (ESI): m/z 268.2 $[M+1]^+$.

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



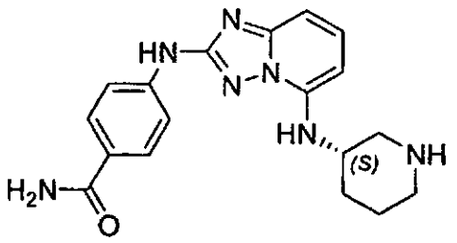
A. 5-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución anaranjada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.00 g, 4.69 mmol) en dioxano (40mL) se agregó 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (2.55 g, 1.3 mL, 9.39 mmol), ter-butóxido de sodio (0.902 g, 9.39 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.543 g, 0.939 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)dipaladio (0) (0.451g, 0.492 mmol) a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se

indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como a como un sólido café amarillento (0.306g, 18% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H); MS (ESI) m/z 358.13$[M+1]^+$.

B. cis-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. A una solución anaranjada de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.300 g, 0.840 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó clorhidrato de cis-4-aminociclohexanol (0.255 g, 1.680 mmol), ter-butóxido de sodio (0.242 g, 2.52 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.097 g, 0.168 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)dipaladio (0) (0.081g, 0.088 mmol) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1h bajo nitrógeno. Trás la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un sòlido amarillo parduzco (100% puro, 0.078 g, 24% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.44 (t, J= 8.27Hz, 1H), 6.77 (dd, J=1.00, 8.57Hz, 1H), 6.19-6.26 (m, 2H), 4.51(d, J= 3.17Hz, 1H), 3.80 (d, J= 2.54Hz, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H); MS (ESI) m/z 392.39$[M+1]^+$.

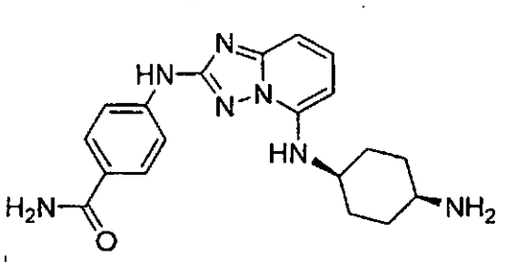
Ejemplo 15: (S)-4-(5-(Piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida



A. 3-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)piperidino-1-arboxilato de (S)-ter-butilo. A una solución anaranjada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (0.250 g, 0.796 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó 3-aminopiperidino-1-carboxilato de(S)-ter-butilo (0.319 g, 1.592 mmol), carbonato de cesio (0.519 g, 1.592 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.092 g, 0.159 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)paladio (0.077 g, 0.084 mmol) a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1.5h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, (eluyendo con 0-80% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un sòlido marrón (0.122 g, 35%. de rendimiento). MS (ESI) m/z 434.51$[M+1]^+$.

B. (S)-4-(5-(Piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una solución amarilla pálida de (S)-ter-butil3-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidino-1-carboxilato (0.118 g, 0.272 mmol) en ácido fosfórico a 185% (7 mL) se calentó a 100°C por 4h. Tras la terminación de la reacción como se indica mediante LCMS la mezcla de reacción se corrió a través de una columna de estratos de 5 g para extraer el ácido fosfórico para dar una espuma amarilla pálida la cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-20% amoniaco metanólico saturado en cloroformo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (92.1% puro, 100% ee, 0.053 g, 55% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.88 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.44 (t, J= 8.27Hz, 1H), 7.12 (Br s, 1H), 6.78 (dd, J= 0.63, 8.49 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.21(d, J = 7.71Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.03 (d, J =14.40 Hz, 1H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H); MS (ESI) m/z 352.41$[M+1]^+$.

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



A. cis-4-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una

solución anaranjada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (0.200 g, 0.637 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó cis-4-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (0.273 g, 1.273 mmol), carbonato de cesio (0.415 g, 1.273 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.074 g, 0.127 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)paladio (0.061g, 0.0669 mmol) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción, como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se vertió en salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna, (eluyendo con 0-80% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un sòlido marrón (0.082 g, 29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.22 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.73 (d, 2H, J=8 Hz), 7.46 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.81(d, 1H, J= 8 Hz), 6.25 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.02 (d, 1H, J=8 Hz), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.66-1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 448.53[M+1]$^+$.

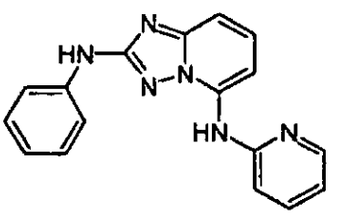
B. cis-4-(2-(4-carbamoilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. Una solución amarilla pálida de cis-4-(2-(4-cianofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (0.078 g, 0.174 mmol) en etanol (10 mL) (se calentó con una pistola de calentamiento para obtener el material inicial en solución) se agregó carbonato de sodio 3 N (4 mL) y 30% p/p de peróxido de hidrógeno (4 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante

toda la noche a la temperatura ambiente. Trás la terminación de la reacción como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se vertió en salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con 0-10% amoniaco metanólico saturado en cloroformo) para dar el compuesto del título como un sòlido rosa pálido (0.066 g, 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 7.84 (d,2H, J=8 Hz), 7.76 (d, 3H, J=8Hz), 7.44 (t, 1H, J=8Hz), 7.12 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J=8Hz), 6.22 (d, 1H, J=8Hz), 5.96 (d, 1H, J=8 Hz), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 466.55[M+1]$^+$.

C. Cis 4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. A solución naranja claro de cis-4-(2-(4-carbamoilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-]piridin-5-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (0.057 g, 0.122 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Trás la terminación de la reacción como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-25% amoniaco metanólico saturado en cloroformo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Este sólido se corrió a través de una columna para obtener la base libre para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (98.7% puro, 0.026 g, 58% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.86

(s, 1H), 7.84 (d, 2H, J=8 Hz), 7.77 (d, 3H, J= 8 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.12 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.21 (d, 1H, J=8 Hz), 6.07 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.71-3.63 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 366.43 $[M+1]^+$.

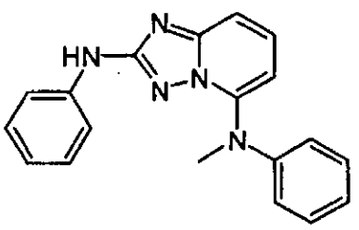
Ejemplo 17: N^2-fenil-N^5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2,5-diamina.



A. N^2-Fenil-N^5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0.868 mmol) y piridin-2-amina (1.5 g, 15.96 mmol) se irradió en el microondas (150 W) a 220°C por 1h, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (30-50% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar N^2-Fenil-N^5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina. (65 mg, 31% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.35 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.03 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.12 (t, J=7.6Hz, 1H); MS (ESI): m/z 303.0 $[M+1]^+$. Otros ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar, cambiando la temperatura y el tiempo de la reacción.

359

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

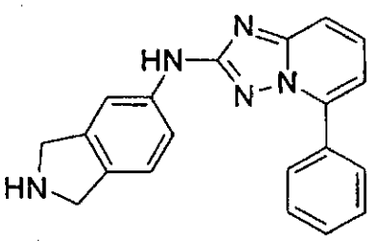


A. N^5-Metil-N^2,N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina. Una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1 50 mg, 0.521 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-93-dimetilxanteno (60 mg, 0.104 mmol), carbonato de cesio (33 8 mg, 1.04 mmol), ter-butóxido de sodio (120 mg, 1.04 mmol), metil-fenilamina (111 mg, 1.04 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (48 mg, 0.052 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C por 1h bajo nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (28-58% acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético en agua+ 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min) para dar N^5-metil-N^2, N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato (30 mg, 18.3%) con una solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.99 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 7.03 (m, 3H), 3.62 (s, 3H); MS (ESI): m/z 316.0 $[M+1]^+$.

La síntesis de algunos de los ejemplos listados aquí

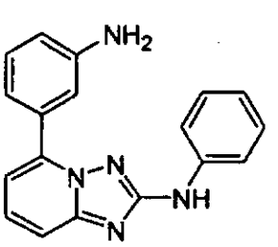
puede requerir la eliminación de uno o más grupos prtectores tales como los grupos Boc, SEM o THP. Esa desprotección se realizó usando los procedimientos estándar tales como el que se ejemplifica a continuación.

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



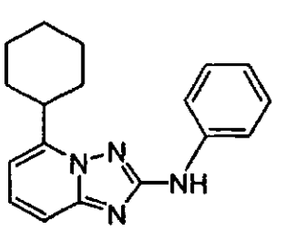
A. N-(Isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolino-2-carboxilato de ter-butilo se preparó a partir de 5-bromoisoindolino-2-carboxilato de ter-butilo y 5-fenil-[lI2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilmino)isoindolino-2-carboxlato de ter-butilo (120 mg, 0.28 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 2 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 3h. El solvente se removió bajo presión reducida para dar N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (110 mg, 100% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.24 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.77 (m, 5H), 7.64 (m, 1H), 4.60 (d, J=4.5 Hz, 4H); MS (ESI): m/z 328.1 $[M+1]^+$.

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



A. 5-(3-Aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-(3-Nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se preparó a partir de ácido 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,3-nitrofenilboronic y bromuro de fenilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-(3-nitrofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (170 mg, 0.51 mmol), polvo de zinc (338 mg, 5.1 mmol), y cloruro de amonio (270 mg, 5.1 mmol) en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (v/v,1:1, 8 mL) a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se lavó con etil éter para dar 5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (79 mg, 51% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.62-7.59 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 6.89 (m, 2H); MS (ESI): m/z 302.1[M+1]$^+$.

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

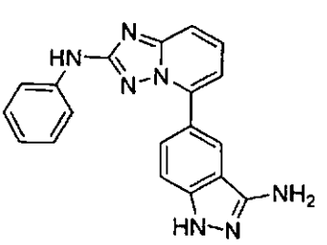


A. 5-Ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-Ciclohexenil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-

2-amina se preparó a partir de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, ácido ciclohexenilboronico y bromuro de fenilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-ciclohexenil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[li5-a]piridin-2-amina (350 mg, 1.21 mmol) e hidroxido de paladio (10% p/p,100 mg) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (40 mg, 11% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.94 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.94-1.65 (m, 3H), 1.65-1.28 (m, 5H); MS (ESI): m/z 293.2 $[M+1]^+$.

Se pueden utilizar otros catalizadores (tales como paladio sobre carbón) para e2ste tipo de transformación.

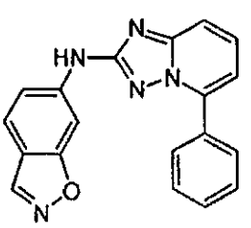
Ejemplo 22: 5-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 5-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 2-Fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo se preparó a partir de ácido 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-23--ciano-4-fluorofenilboronico y yodobenceno siguiendo el

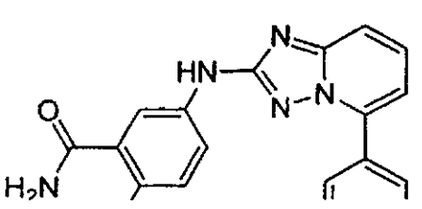
procedimiento descrito para la síntesis de N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una suspensión de 2-fluoro-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (0.274 g, 0.832 mmol) en agua (1.5 mL) y monohidrato de hidrazina (0.522 mL, 4.99 mmol) se calentó a 105°C. cmo la reacción no estaba completa después 3h, se agregó monohidrato de hidrazina puro (1.5 mL) y se mantuvo el calentamiento 105°C por 3 horas. Se agregó agua (20 mL) y el sólido nmegro resultante se recolectó mediante filtration y se lavó con metanol. El sólido se purificó mediante HPLC semi-preparativa en fase invertida (20-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron, se neutralizaron con unasolución acuosa de carbonato de potasio 1.75M. El producto precipitado como un sólido blanco tras la evaporación del acetonitrilo, se recolectó mediante filtración y se lavó con agua hasta pH neutro, y se secó en un horno al vacío durante toda la noche. 5-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.092 g, 0.270 mmol, 32.4% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco (97.2% puro). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)11.70 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.78 Hz, 1H), 7.71(d, J= 8.00 Hz, 2H), 7.65 (t, J= 8.00 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.64Hz, 1H), 7.40 (d, J= 8.74Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.78 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 7.17Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.22Hz, 1H), 5.61(br s, 1H); MS (ESI) m/z 342 $[M+1]^+$.

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



A. N-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina. El 2-Fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzaldehído se preparó a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 640 mg, 16 mmo) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó en porciones a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (556 mg, 8 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C. Una hora mas tarde, se agregó una solución de 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzaldehído (260 mg, 0.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a 80°C por aproximadamente 20 hours. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (20 50%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina como la sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la base libre (80 mg, 30% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (br s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 2H); MS (ESI): m/z 328.1 $[M+1]^+$.

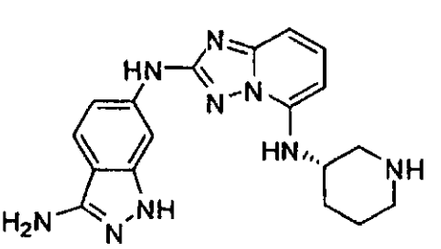
Ejemplo 24: 2-Fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida



A. 2-Fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. 2-Fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo se preparó a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (100 mg, 0.3 mmol), solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%,1mL) y carbonato de potasio (123 mg, 0.9 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, y el precipitado se recolectó, se lavó con agua, se secó al vacío para dar 2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida (60 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.80 (br s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.60 (m, 6H), 7.19 (m, 2H); MS (ESI): m/z 348.1 $[M+1]^+$.

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

Ejemplo 25: (S)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridino-2,5-diona



A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (800 mg, 3.78mmol), 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo (1.3 g, 5.29 mmol), ter-butóxido de sodio (720 mg, 7.56 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (432 mg, 0.756 mmol) y tris(dibecilidenoacetona)dipaladio(0) (352 mg, 0.378 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno por 2h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo como un sòlido café (600 mg, 48.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.83 (s, 1H), 7.94 (dd, J_1=12.8 Hz, J_2=1.H6z, 1H), 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (t, J=6.4Hz, 2H); MS (ESI): m/z 331.9 $[M+1]^+$.

B. 3-(2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo. Una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo (300 mg, 0.9 mmol), 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (272 mg, 1.4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (105 mg, 0.18 mmol), tris(dibecilidenoacetona)dipaladio(0) (83 mg, 0.09 mmol) y carbonato de cesio (590 mg, 1.8 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante toda la noche. La

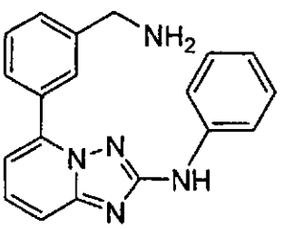
mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 0-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (S)-ter-butil-3-(2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidino-1-carboxilato como un sólido (200 mg, 49.4% de rendimiento).

C. (S)-2-Fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. Una solución de (3-(2-(4-ciano-3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-ilamino)Piperidino-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (200 mg, 0.44 mmol) en una solución metanólica de clorhidrato (15 mL, 2 M) se agitó por 30 min. a la temperatura ambiente. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo, se secó al vacío para dar (S)-2-fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino)benzonitrilo (150 mg, 96.2%) como una sal de clorhidrato.

D. (S)-N^2-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piperidin-2,5-diamina. Una solución de (S)-2-fluoro-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (150 mg, 0.43 mmol) de hidrato de hidrazina (0.50 mL) en n-butanol(10 mL) se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante toda la noche. El solvente se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (7-37%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua, durante 15 min) para dar (S)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-

(piperidin-3-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piperidin-2,5-diamina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (99.14% ee, 70 mg, 44.9% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 M, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.46 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.27 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.42 (m, 13 , 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 3H); MS (ESI): m/z 364.0 $[M+1]^+$.

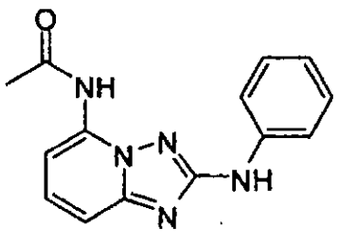
Ejemplo 26: 5-(3-(Aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 5-(3-(Aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin3-amina. Una mezcla de (3-(2-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo) (70 mg, 0.225 mmol) y Raney Ni (100 mg) en una mezcla de metanol (10 mL) y solución acuosa de amoniaco (0.5 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atm de hidrógeno gaseoso a la temperatura ambiente por 2h. Después que el material inicial se consumió (monitoreado por TLC), la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (35-65% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato correspondiente con solución metanólica de clorhidrato (35 mg, 49% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.18 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.27 (s, 2H); MS (ESI): m/z 316.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27: N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida



A. N-(6-Aminopiridin-2-il)acetamida. A una mezcla de piridina-2,6-diamina (1.5 g, 13.7 mmol) y trietilamina (1.4 g, 13.8 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó gota a gota cloruro de acetilo (1.39 g, 13.7 mmol) a la temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 4h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó para dar N-(6-aminopiridin-2-il)acetamida (0.95 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-da) δ (ppm) 9.84 (s, 1H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (br s, 2H).

B. N-(6-(3-(Etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)acetamida. Una solución de N-(6-amino-piridin-2-il)-acetamida (0.9 g, 5.96 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0.94 g, 5.96 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. El solvente se extrajo para dar N-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-

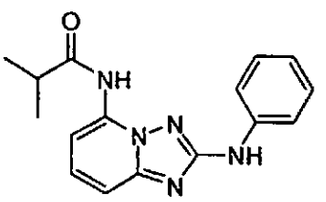
il) acetamida (1.4 g, 83.3% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.10 (br s, 1H), 11.52 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.2Hz,2H), 2.1(s,3H), 1.28 (t, J=7.2Hz,3H).

C. N-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1.22 g, 17.7 mmol) y N,N-etildiisopropilamina (1.37 g, 10.6 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (1:1,20 mL) se agregó N-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)acetamida (1.00 g, 3.54 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h, y a 70°C por 5 h. Te volatiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua. El precipitado resultante se lavó con 20% de dietil éter en metanol (10 mL) y dietil éter (10 mL). Después de ser secado bajo alto vacío, se obtuvieron cristales blancuzcos de N-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida)(0.50 g, 62%). ^{1}H-RMN: (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.2 (br s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.05 (dd, J_1= 7.2, J_2=1.6Hz, 1H), 5.94 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H).

D. N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida. A una mezcla desgasificada de N-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida) (300 mg, 1.58 mmol), bromuro de fenilo (270 mg1.74 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (91mg, 0.158 mmol) y carbonato de cesio (1.03 g, 3.16 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (45 mg, 0.079 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (35-68% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la base libre correspondiente(50 mg, 12% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.24 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 7.76 (d, J= 7.6Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.88 (t, J= 7.2Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI): m/z 267.9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 28: N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)isobutiramida

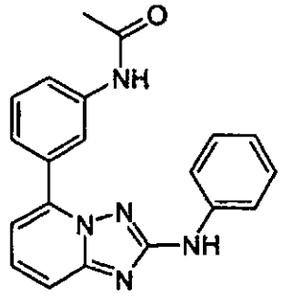


A. N^2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina. A una suspensión de yoduro de cobre (10 mg, 0.053 mmol) en amoniaco líquido (10 mL) en un autoclave a-40°C se agregó 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (5 0 mg, 0.174 mmol). ERl autoclave se sellò entonces y se calentó a 180°C por 4h. La mezcla de reacción se enfrió, el autoclave se lavó con acetato de etilo tres veces, y la capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10-15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina (30 mg, 77% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 226.1 $[M+1]^+$.

B. N-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-

il)-isobutiramida. A una solución de N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina (30 mg, 0.13 mmol) y trietilamina (26 mg, 0.26 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de isobutirilo (14 mg, 0.13 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(2-(fenilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isobutiramida (15 mg, 3 8% de rendimiento) como un solid. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.67 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.31 (t, J= 6.8 Hz, 6H); MS (ESI): m/z 296.1 $[M+1]^+$.

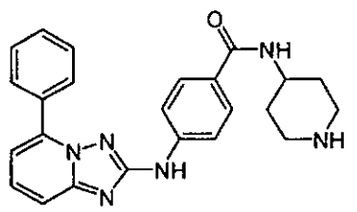
Ejemplo 29: N-(3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida



A. N-(3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)acetamida. Una mezcla de 5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (50 mg, 0.17 mmol), piridina (26.9 mg, 0.34mmol), anhídrido acético (33.8 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, y la torta del filtro se lavó con agua y etil éter para dar N-[3-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-5-il)-fenill-acetamida(40 mg, 70% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70-7.46 (m, 7H), 7.21 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI): m/z 344.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 30: 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida



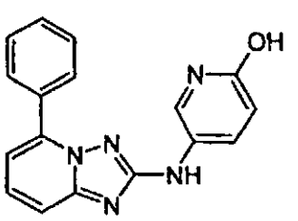
A. Ácido 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico. Una suspensión de 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoato de metilo (260 mg, 0.76 mmol) (obtenido a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 4-bromobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de Ni5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en una solución acuosaal 10% de hidróxido de sodio (5 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se se neutralizó con solución acuosa al 3% de ácido clorhídrico a pH = 3. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para dar ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico (220 mg, 88% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 331.1$[M+1]^+$.

B. 4-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una

mezcla de ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico (200 mg, 0.6 mmol), 4-aminoPiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (121mg, 0.6 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-etrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (460 mg, 1.2 mmol) y N-metilmorfolina (306 mg, 3.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (5 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para dar 4-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)-piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (220 mg, 72% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 535.1 $[M+23]^+$.

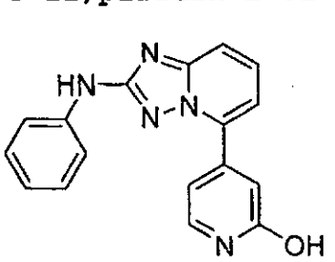
C. 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida. Una solución de 4-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamido)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 0.1 mmol) en solución metanolica de clorhidrato (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida (25 mg, 60% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.99 (br s, 1H), 8.65 (br s, 2H), 8.22 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.81-7.58 (m, 8H), 7.21(d, J= 6.9 Hz, 1H) ,4.01 (m, 1H), 3.30 (m, 21) , 2.99 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); MS (EST): m/z 413.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 31: 5-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol



A. 5-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-piridina-2-ol. Una mezcla de N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0.31 mmol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (6 mL, 35%) se calentó a 120°C en un recipiente sellado por 0.5 h. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH=7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (40-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 25 min) para dar 5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol como una sal de ácido trifluoroacético, la cualse convirtió a la sal de clorhidrato correspondiente con solución metanólica de clorhidrato (40 mg, 38% de rendimiento). ^{1}H-RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.56 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.83 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.32 (dd, J_1=7.2Hz, J_2=1.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H); MS (ESI): m/z 304.1[M+1]$^+$.

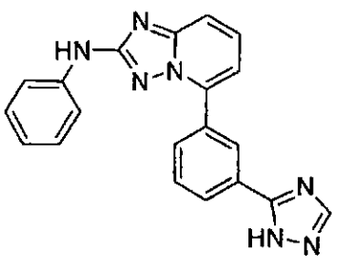
Ejemplo 32: 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol



A. 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol. Un total de 60 mg de material inicial se desmetilarond en dos lotes (20 mg y 40 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. Los materiales crudos se combinaron después para la purification. Una suspensión de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-]piridin-2-amina (0.040 g, 0.126 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en diclorometano (3 mL) a la temperatura ambiente se trató con tribromuro de boro (0.555 mL, 0.555 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente por 2 días. Como la vonversion no estaba completa, se usó tribromuro de boro adicional (0.555 mL, 0.555 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente por 12 h adicionales. Aunque el material inicial permaneció sin reaccionar la reacción se desactivó con agua (1mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces, 25 mL) después diclorometano (3 x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el residuo obteniodo después de la evaporation del solvente se disolvió en 10:1 DMSO:metanol y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético durante 30 min-5 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa 1.75M de carbonato de potasio. Trás la remosión del acetonitrilo bajo presión reducida, se formó un sólido blanco que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua hasta que el pH se volvió neutro, y se secó en un horno al vacío con calor moderado. 4-

(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol (7 mg ,12% de rendimiento total) se aisló como un sólido blanco (99.6% puro). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-da) δ (ppm) 8.53 (br s, 1H), 8.14 (d, J= 9.47Hz, 1H), 7.56-7.77 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.53 (d, J= 9.52, 1H); MS (ESI) m/z 304 $[M+1]^+$.

Ejemplo 33: 5-(3-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

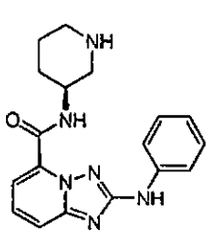


A. Clorhidrato de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzimidato de etilo. A través de una suspensión de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo (0.115 g, 0.369 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para la sintesis de N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina) en etanol (10 mL) de burbijeó HCl gaseoso por 10 min a 0°C. La suspensión se volvió transparente inmediatamente después de introducir el HCl(g) y más adelante se precipito parcialmente. Después 6h, el solvente se extrajo bajo presión reducida y se uso en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 358 $[M+z]^+$.

B. 5-(3-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una suspensión de clorhidrato de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzimidatode etilo (0.145 g, 0.369 mmol) en etanol (10 mL) se agregó formohidrazida (0.111g, 1.845 mmol) y diisopropiletilamina (0.226 mL, 1.292 mmol). La reacción se

calentó durante toda la noche a 120°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa 1.75M de carbonato de potasio. Se formó un precipitado gelatinoso tras la evaporación del acetonitrilo, que se recolectó mediante filtración y se lavó con agua hasta pH neutro de los lavados. 5-(3-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-N-fenil-li2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.033 g, 0.093 mmol, 25.3% de rendimiento) se aisló como un sólido blancuzco (99.8% puro). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.65 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.71(br s, 1H), 8.16-8.26 (m, 1H), 7.58-7.82 (m, 6H), 7.32 (d, J= 6.39 Hz,19 , 7.16-7.25 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 1H); MS (ESI) m/z 3 54 $[M+1]^+$.

Ejemplo 34: (S)-2-(Fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamida



A. 2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4.26 g, 20 mmol), polvo de zinc (0.97 g, 15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1.1g, 1.2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (1.32 g, 2.4 mmol) y cianuro de zinc (4.3 g, 39 mmol) en N,N-dimetilacetamida (60 mL) en a un matraz de fondo redondo de 250 mL se desgasificó.

Bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche. Cuando la mayoría del solvente se extrajo al vacío, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) en una columna de gel de sílice para dar 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (910 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.69 (dd, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 8.8 Hz, 1H), 7.51(t, J= 8.2Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H).

B. 2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo. A una solución desgasificada de 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (0.9 g, 5.7 mmol), 1-bromobenceno (0.89 g, 5.7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (326 mg, 0.35 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (526 mg, 0.91 mmol) y carbionato de cesio (3.68 g, 12 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 10-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (0.7 g, 52% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.96 (br s, 1H), 7.93 (dd, JI = 8.8, J_2= 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J_1=7.6, J_2=0.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 3h), 7.29

(y, J= 8.0Hz, 2H), 6.90 (t, J= 7.6Hz, 1H); MS (ESI): m/z 236.1[M+1]$^+$.

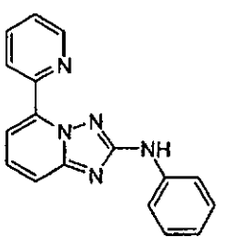
C. Ácido 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico. Una solución de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (700 mg, 3 mmol) de hidróxido de sodio (1.2 g, 30-mmol) en una mezcla de etanol (30 mL) y agua (15 mL) se calentó a 80°C hasta que el TLC mostró que el material inicial se consumió. El solvente se extrajo al vacío y se agregó agua. La mezcla se lavó con acetato de etilo por dos veces. La capa acuosa se cidificó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico to pH=3, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico (560 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-da) δ (ppm) 9.77 (br s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.60 (t, J= 7.2Hz, 1H), 7.44 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.25 (t, J= 7.6Hz, 2H), 6.86 (t, J=7.6Hz, 1H); MS (ESI): m/z 255.3 [M+1]$^+$.

D. (3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamido)piperidino-1-carboxilato de (S)-ter-butilo. Una mezcla de ácido 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico (70 mg, 0.27 mmol), (S)-ter-butil 3-aminopiperidino-1-carboxilato (55 mg, 0.27 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0.55 mmol), hidroxibenzotriazol (74 mg, 0.55 mmol) y N-metilmorfolina (75 mg, 0.55 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera. El precipitado resultante se recolectó, se lavó con agua y éter de petróleo

para dar (S)-ter-butil 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamido)piperidino-1-carboxilato (102 mg, 85% de rendimiento) como un sólido, el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

E. (S)-2-(Fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a] piridina-5-carboxamida. Una solución de (S)-ter-butil 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamido)Piperidino-1-carboxilato (102 mg, 0.24 mmol) en a solución metabólica de clorhidrato (2 mL, 2 M) se agitó a la temperatura ambiente hasta que la TLC mostró que el material inicial se consumió. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (35-65% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacetico en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar (9-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-]piridina-5-carboxamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato correspondiente (69 mg, 88% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.95 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 9.87 (br s, 1H), 9.13 (br s, 2H), 7.78 (dd, J_1= 8.4, J_2=1.2Hz, 1H), 7.72-760 (m, 4H), 7.32 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 6.94 (t, J= 7.6Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.40 (m, 1% 3.14 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.75 (m, 2H); MS (ESI): m/z 337.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 35: N-Fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2,2'-Bipiridina 1-óxido. A una solución de 2,2'-bipiridina (10 g, 64 mmol) en diclorometano (250 mL) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (33 g, 192 mmol) en porciones a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora. Después que el material inicial se consumió, se agregó solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica laier se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar 2,2'-bipiridina 1-óxido (5.5 g, 50% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.73 (d, J=5. 1Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.06 (dd, J_1 = 2.Hlz , J_2 = 5. 1Hz, 1H), 7.96 (dd, J, = 7.2Hz, J_2= 9.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H).

B. 6-Cloro-2,2'-bipiridina. Una mezcla de 2,2'-bipiridina 1-óxido (5.5 g, 32 mmol) y tricloruro de fosforilo (20 mL) se sometió a reflujo por 4h. El tricloruro de fosforilo se separó por destilación y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-cloro-2,2'-bipiridina (3.5 g, 57% de rendimiento) como un sólido.

C. N-(4-Metoxibencil)-2,2'-bipiridin-6-amina. Una solución de 6-cloro-2,2'-bipiridina (1g, 5.2 mmol) en (4-metoxifenil)metanamina (5 mL) se agitó a 180°C por 4h. La mezcla se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo

con 10-80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(4-metoxibencil)-2,2'-bipiridin-6-amina (1.2 g, 80% de rendimiento). MS (ESI): m/z 291.9 $[M+1]^+$.

D. 2,2'-Bipiridin-6-amina. Una solución de N-(4-metoxibencil)-6-(piridin-2-il)piridin-2-amina (600 mg, 2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a 80°C durante toda la noche. cuando la TLC (3% diclorometano en metanol) mostró que el material inicial se consumió, la mezcla se ajustó a pH = 7 con solución acuosa de carbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0.5-1% metanol en diclorometano) para dar 2,2'-bipiridin-6-amina (280 mg, 79% de rendimiento). MS (ESI): m/z 172.1$[M+1]^+$.

E. 6-(Piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo. A una solución de 2,2'-bipiridin-6-amina (280 mg, 1.63 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (213 mg, 1.63 mmol) gota a gota bajo nitrógeno a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC (50% de acetato de etilo en éter de petróleo), y cuando el material inicial se consumió, el solvente se extrajo bajo presión reducida para dar 6-(piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo crudo (340 mg) como un sólido. MS (ESI): m/z 303.1$[M+1]^+$.

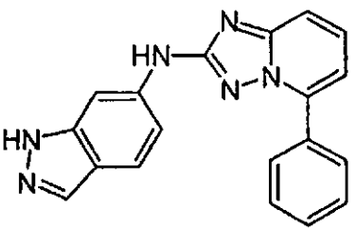
F. 5-(Piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (388 mg, 5.5 mmol) y N,N-diisopropiletilmina (435 mg, 3.3 mmol) en una mezcla de metanol y etanol (v/v,1:1,6 mL) se agregó 6-

(piridin-2-il)piridin-2-ilcarbamotioilcarbamato de etilo (340 mg, 1.1 mmol) en una porción, a la temperatura ambiente. Después de ser agitada a la temperatura ambiente por 2h, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. Cuando la TLC (10% de acetato de etilo en metanol) indicó que el material inicial se consumió, el solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua. El precipitado se recolectó y se lavó con una mezcla de metanol y etil éter (v/v, 4:1,8 mL) para dar 5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.99 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.21 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 211.9 $[M+1]^+$.

G. N-Fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina. Una solución desgasificada de 5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0.47 mmol), bromobenceno (81mg, 0.52 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (27 mg, 0.047 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (43 mg, 0.09 mmol) y ter-butóxido de potasio (100 mg, 0.9 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno, durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice gel (eluyendo con 2% metanol en diclorometano) para dar N-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (52 mg, 38% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.81 (m,

2H), 8.16 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.97 (t, J=7.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 288.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 36: N-(1H-Indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



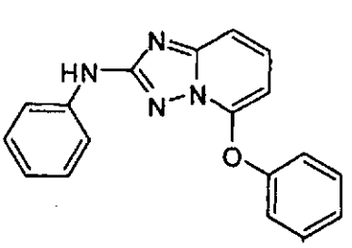
A. 2-Bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2g, 9.5 mmol) en una mezcla de ácido bromico (40% en agua) y ácido acético (v/v, 2:1,20 mL) se agregó nitrito de sodio (3.2 g, 47.5 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura por 0.5 h, después se agitó a 50°C por otra 0.5 h. La mezcla se enfrió, y se basificó con carbonato de sodio to pH>9, y se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante romatografia en columna (eluyendo con 0-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1.5 g, de rendimiento 57.7%) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.29 (m, 1H); MS (ESI): m/z 274.1[M+1]$^+$.

B. 5-Fenil-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (365 mg, 1.7 mmol), 2-bromo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (460 mg, 1.7 mmol), 4,5-bis(difenil fosfino)-9,9-dimetilxanteno (156 mg, 0.34 mmol),

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (96 mg, 0.17 mmol), y carbonato de cesio (1g, 3.4 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 1% metanol en diclorometano) para dar 5-fenil-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 15% de rendimiento). MS (ESI): m/z 411.0 $[M+1]^+$.

C. N-(1H-Indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 5-fenil-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0.24 mmol) y solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(75 mg, 86% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.91 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.72-7.54 (m, 7H), 7.25-7.21 (m, 2H); MS (ESI): m/z 327.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 37: 5-Fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-Cloro-6-fenoxipiridina. Una mezcla desgasificada de 2,6-dicloropiridina (2.9 g, 20 mmol) (1.72 g, 10 mmol), fenol

(12 g, 0.13 mmol) e hidróxido de sodio (4.8 g, 0.12 mmol) en agua (20 mL) se calentó a 140°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua por dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-cloro-6-fenoxipiridina (1.7 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H).

B. N-(4-Metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de (4-metoxifenil)metanamina (10 mL) y 2-cloro-6-fenoxipiridina (1.7 g, 8.29 mmol) se calentó a 180°C bajo nitrógeno, con agitación, por 5h. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera por dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-(4-metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina (1.5 g, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 306.9 $[M+1]^+$.

C. 6-Fenoxipiridin-2-amina. Una solución de N-(4-metoxibencil)-6-fenoxipiridin-2-amina (700 mg, 2.61 mmol) en una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético y diclorometano (v/v, 1/2) se sometió a reflujo por 2h. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se purificó en

una columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar la 6-fenoxipiridin-2-amina pura (260 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.37 (m, 3H), 7.16 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.8 Hz, 1H); MS (ESI): m/z 186.9 $[M+1]^+$.

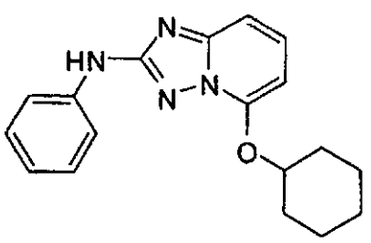
D. 5-Fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 6-fenoxipiridin-2-amina (260 mg, 1.4 mmol) y isotiocianato de etoxicarbonilo (183 mg, 1.4 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. El solvente se evaporó para dar el tioureido intermediario (440 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (486 mg, 7.0 mmol) y N, Ndiisopropiletilamina (541mg, 4.2 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (20 mL, 1:1) se agregó el tioureido intermediario (440 mg, 1.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h y a 70°C por 5 h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con metanol (10 mL) y etil éter (10 mL). Después de ser secado al vacío, la 5-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (280 mg, 88% de rendimiento) se obtuvo como an sólido cristalino blanuzco. MS (ESI): m/z 226.9 $[M+1]^+$.

E. 5-Fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (226 mg, 1.00 mmol), bromobenceno (156 mg, 1.00 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(O) (20 mg, 0.022 mmol),

4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (25 mg, 0.044 mmol) y ter-butóxido de potasio (244 mg, 2.00 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua, y la capa acuosa se se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (38-68% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar 5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (60 mg, 20% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.92 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.42 (m, 6H), 7.12 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.4Hz, 1H); MS (ESI): m/z 303.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 38: 5-(Ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-Cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina. A una solución de ciclohexanol (26 g, 26 mmol) en tolueno (300 mL) se agregó sodio (624 mg, 26 mmol) en porciones, y te mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, 2,6-dicloropiridina (29 g, 20 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado

se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo éter) para dar 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina (30 g, 71% de rendimiento). ^{1}HRMN (300 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8. 1Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.20 (m, 6H).

B. 6-(Ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de (4-metoxifenil)metanamina (10 mL) y 2-cloro-6-(ciclohexiloxi)piridina (1.0 g,4.73 mmol) se agitó y se calentó a 180°C bajo nitrógeno por 5h. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera por dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-(ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (800 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.17 (m, 3H), 6.94 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.24 (m, 5H); MS (ESI): m/z 313.4 $[M+1]^+$.

C. 6-(Ciclohexiloxi)piridin-2-amina. Una solución de 6-(ciclohexiloxi)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (800 mg, 2.68 mmol) en una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético y diclorometano (v/v, 1:2,10 mL) se sometió a reflujo por 2h. La solución se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10%

acetato de etilo acetato en éter de petróleo) para dar 6-(ciclohexiloxi)piridin-2-amina (500 mg, 97% de rendimiento) como a sólido blanco. MS (ESI): m/z 193.2 $[M+1]^+$.

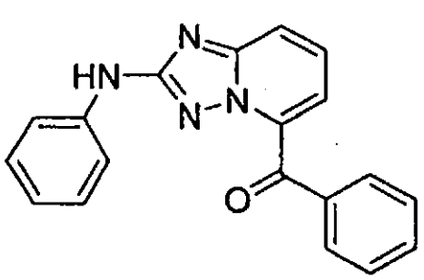
D. 5-(Ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 6-(ciclohexiloxi)piridin-2-amina (500 mg, 2.6 mmol) y isotiocianato de etoxicarbonilo (341 mg, 2.6 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se evaporó para dar el tioureido intermediario (800 mg, 90% de rendimiento), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (903 mg, 7.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.00 mg, 7.8 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (20 mL, 1:1) se agregó el tioureido intermediario (800 mg, 2.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla se calentó a 70°C por 5 h, y los volátiles se removieron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua. El precipitado se lavó con metanol (10 mL) y etil éter (10 mL). Después de ser secado bajo alto vacío, 5-(ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 83% de rendimiento) se obtuvo como sólido cristalino blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.92 (br s, 2H), 4.64 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.26 (m, 3H); MS (ESI): m/z 233.1$[M+1]^+$.

E. 5-(Ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-(ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (150 mg, 0.64 mmol), bromobenceno (100 mg, 0.64 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (118 mg, 0.129 mmol),

4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (149 mg, 0.256 mmol) y ter-butóxido de potasio (144 mg, 1.28 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (53-67%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar 5-(ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (130 mg, 65.9% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.62 (br s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.23 (m, 6H); MS (ESI): m/z 309.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 39: Fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona

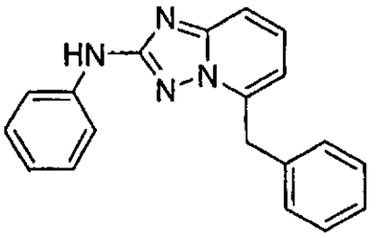


A. Fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona. A una solución de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.1g, 0.346 mmol) en tetrahidrofurano (1.729 mL) (incolora) a-78°C se agregó gota

a gota n-butillitio (2.5 M, 0.291 mL, 0.726 mmol). La mezcla de reacción se volvió amarillo brillante y se mantuvo a una temperatura baja por 1h. Después se agregó benzonitrilo puro (0.039 g, 0.380 mmol). La reacción se volvió anaranjada inmediatamente y se le permitió calentarse lentamente a la temperatura ambiente durante toda la noche. Mediante LCMS, todo el material inicial se convirtió con el producto deseado (principal) y el nucleo desbromado (producto secundario).

La solución naranja opscuro/café se enfrió a 0°C y se trató con 2.5 mL de una solución acuosa de HCl 3N. La reacción se agitó a 0°C por 20 min antes que las capas se separaran. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y la los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad (amarillo brillante). El residuo se suspendió en metanol y el precipitado amarillo resultante se recolectó mediante filtración. El sólido resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético- 1 inyección durante 30 min). La fracción deseada se neutralizó con una solución acuosa 1.75M de carbonato de potasio de potasio y acetonitrilo, se extrajo bajo presión reducida. El sólido amarillo brillante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua hasta pH neutro, y se secó al vacío durante toda la noche. la fenil(2-(fenilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (0.021g, 0.067 mmol,19.32% de rendimiento) se recolectó como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSQ-d_6) δ (ppm) 9.67 (br s, 1H) 7.69-7.90 (m, 2H) 7.53-7.64 (m, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.32 (d, 1H) 7.15 (t, 1H) 6.82 (1H) 2.50 (d, J=1.90 Hz, 22H); MS (ESI): m/z 315.3 $[M+1]^+$.

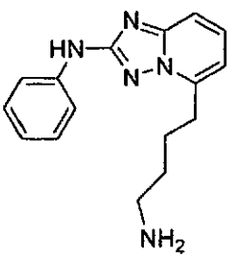
Ejemplo 40: 5-Bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina



A. 5-Bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.1g, 0.346 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.020 g, 0.017 mmol) a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó tetrahidrofurano seco (6.92 mL). La mezcla se volvió transparente de inmediato. Se agregó una solución 0.5M de cloruro de bencilzinc(II) en tetrahidrofurano (1.383 mL, 0.692 mmol) y la reacción se agitó a 65°C por 20 h. Se observó aproximadamente 25% de conversion después de 2.5 h, con reducción moderada del nucleo. Para llevar la reacción a su terminacion, se agregaron reactivos adicionales a la temperatura ambiente (solución de cloruro de bencilzinc(IL) (1.3 83 mL, 0.692 mmol) y el calentamiento de reanudo por 4h. La reacción se desactivó con hielo y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (30-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron se neutralizaron con la adición de a solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio. Se formó un precipitado blanco trás la remosión del

acetonitrilo, que se recolectó mediante filtración y se lavó con agua hastq que el pH de los lavados fue neutro. El sólido se secó durante toda la noche en un horno al vacío bajo calor moderado. 5-Bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.090 g, 0.300 mmol, 87% de rendimiento) se recolectó como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.60 (br s, 1H), 7.69 (d, J= 7.96Hz, 3H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H),7.38-7.43 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 4H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 4.44 (br s, 3H); MS (ESI): m/z 301.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 41: 5-(4-Aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-5-carbaldehído. A una solución/suspensión incolora de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.2 g, 0.692 mmol) en tetrahidrofurano (3.46 mL) a -78°C se agregó n-butillitio (2.5 M, 0.581 mL, 1.453 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió amarillo brillante y se mantuvo a esa temperatura por 1h. Después se agregó N,N-dimetilformamida pura (0.106 g, 1.453 mmol). Se permitió que la reacción se calentara lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó con la adición a 0°C de ácido acético (1mL) y agua (10 mL). El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0.125 g, 0.525 mmol, 76% de rendimiento) como a un sólido amarillo brillante. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.66-7.70 (m, 2H), 7.60 (dd, J= 7.27, 8.83Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.27, 8.83Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, J=1.17, 7.32, Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H).

B. (E)-4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo. A una suspensión de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0.125 g, 0.525 mmol) en tetrahidrofurano (1.049 mL) se agregó 2-cianoetilfosfonato de dietilo (0.092 mL, 0.525 mmol) seguido por 100 mg de una solucion acuosa al 50% de hidróxido de sodio (0.050 g, 0.630 mmol). La suspension de volvió Amarillo claro inmediatamente desplazamiento que apareció un precipitado amarillo. La reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. Se agregó agua a la reacción y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los ewxtractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. (E)-4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo se aisló como un sólido amarillo (0.145 g, rendimiento cuantitativo). MS (ESI): m/z 276.1[M+1]$^+$.

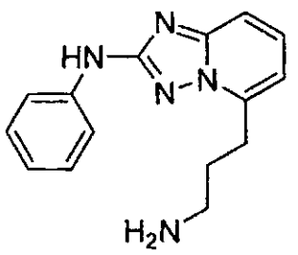
C. 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo. Una suspensión de (E)-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-3-enonitrilo (0.145 g, 0.527 mmol) en etanol (20 mL) se purgó con nitrógeno. Se agregó un exceso de paladio sobre carbón (10% en peso) (0.056 g, 0.527 mmol) y la mezcla se puso bajo una atmósfera de

hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 48 h con adición de catalizaor y purgado del matraz de reacción con hidrógeno adiciónal durante toda la noche. Tras la terminación de la reacción, el catalizador se extrajo mediante filtración y se lavó abundantemente con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos). 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo (0.07 g, 0.252 mmol, 47.9% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 278.1 $[M+1]^+$.

D. 5-(4-Aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)butanonitrilo (0.07 g, 0.252 mmol) en tetrahidrofurano (2.52 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución 1.0 M de hidruro de litio y aluminio (0.505 mL, 0.505 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se volvió verde amarillenta tan pronto como inició la reaccion. La reacción se agitó a 0°C por 2.5 h. La reacción se volvió amarilla brillante y se formó un precipitado. La reacción se desactivó a 0°C con una solucion saturada de sulfato de sodio y una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La solución sobrenadante se recolectó mediante filtración y se evaporó a sequedad. El residuo se puso en metanol y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético - 3 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y el acetonitrilo se extrajo bajo presión reducida. El producto se neutralizó usando una columna de intercambio iónico. El eluado se

evaporó en un frasco pre-pesado. Después del secado en un horno al vacío, la 5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.045 g, 0.160 mmol, 63.4% de rendimiento) se aisló como un aceite que se solidificó tras el secado (sólido blanvuzco). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.63-7.67 (m, 2H), 7.52 (dd, J= 7.17, 9.03Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.22,8.83Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.94 (dd, J=1.12, 7.37Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.12, 7.17Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.99 (dd, J= 7.61, 13.71Hz, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 1.04 (d, J= 6.78 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 282.3$[M+1]^+$.

Ejemplo 42: 5-(3-Aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



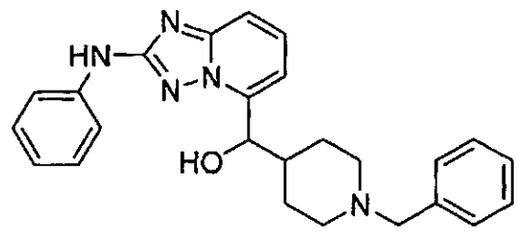
A. 3-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acrilonitrilo. A una solución de 2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-5-carbaldehído (0.108 g, 0.453 mmol) en tetrahidrofurano (4.0 mL) se agregó cianometilfosfonato de dietilo (0.080 g, 0.453 mmol) seguido por 100 mg de a solucion acuosa al 50% de hidróxido de sodio (0.044 g, 0.544 mmol). Se agregó más base después de 30 min (total de 0.5 mL en incrementos de 0.1 mL) y la reacción se agitó por 24h. La reacción se desactivó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en

columna, (eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos). Aunque separables, ambos isómeros se recolectaron y se combinaron (0.070g, 84% de rendimiento). MS (ESI): m/z 262.0[M+1]$^+$.

B. 5-(3-Aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)acrilonitrilo (0.05 g, 0.191 mmol) en tetrahidrofurano (2.52 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0.383 mL, 0.383 mmol). La solución se volvio naranja y después café, después del calentamiento a la temperatura ambiente. La reacción se calentó después a 35-40°C durante toda la noche. se agregaron otros 2 equivalentes de hidruro de litio y aluminio y se reinició el calentamiento a 50°C por 9h. La reacción se desactivó a 0°C con una solucion saturada de sulfato de sodio y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. El crudo se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se recuperó en metanol y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (10-50% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una columna de intercambio iónico. El eluido se evaporó en un frasco pre-pesado. La 5-(3-Aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.006 g, 0.022 mmol, 11.73% de rendimiento) se aisló como un aceite que se solidificó tras el secado (sólido blancuzco). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.64-7.69 (m, 2H), 7.54 (dd, J= 7.22, 8.83Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.22, 8.83Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 6.89-6.97 (m,

2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H). MS (ESI): m/z 268.0$[M+1]^+$.

Ejemplo 43: (1-Bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol

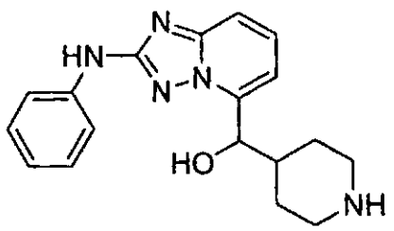


A. (1-Bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol. A una solución de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.270 g, 0.934 mmol) en tetrahidrofurano (4.67 mL) enfriada a -78°C se agregó a solucion 2.5 M de n-butillitio en hexano (0.784 mL, 1.961 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura baja por 30 min antes de agregar 1-bencilpiperidino-4-carbaldehído puro (0.389 mL, 1.961 mmol). La reacción se agitó a baja temperatura por 1.5 h. La mezcla de reacción se vertió después en hielo conteniendo cloruro de amonio. El crudo se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo). (1-Bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol cpntaminado con N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.321g, 0.592 mmol, 63.4% de rendimiento) se recolectó como un aceite amarillo claro que se solidificó parcialmente al vacío.

Una porción del residuo se purificó aidiconalmente mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones

deseadas se combinaron y se neutralizaron vía una columna de resina de intercambio de cationes. El (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.076 g se aisló como un sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.64 (br s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, J= 7.32, 8.78 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.32,8.74Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 7H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 5.75 (d, J= 5.08 Hz, 1H), 5.16 (t, J= 4.78 Hz, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.61-1.89 (m, 3H), 1.33-1.55 (m, 3H). MS (ESI): m/z 414.2 $[M+1]^+$.

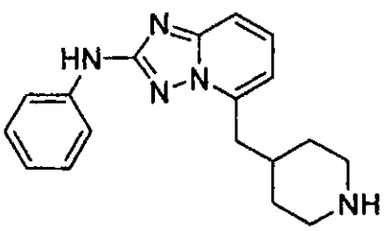
Ejemplo 44: (2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol



A. (2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol. A una solución desgasificada de (1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.245 g, 0.592 mmol) en etanol (25 mL) se agregó paladio sobre carbón (10% en peso) en exceso y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. se uso más catalizador y una atmósfera fresca de hidrógeno y la reacción se agitó a la temperatura ambiente por 24h. la terminacion de la reacción requirió la adición de ácido acético (10 gotas) y agitación a la temperatura ambiente. El catalizador se extrajo bajo presión reducida y se lavó abundantemente con metanol y acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad. el aceite amarillo claro resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa (10-50%

de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min- 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y el acetonitrilo se extrajo bajo presión reducida pressure. El producto deseado se convirtió a su base libre eluyendo la solución acuosa de la sal a través de una columna de resina de intercambio STRATA-XC. El (2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piperidin-4-il)metanol (0.056 g, 0.173 mmol, 29.2% de rendimiento) se aisló como un aceite que se solidifica al vacío al vacío. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-dd 6 (ppm) 7.58-7.67 (m, 3H), 7.40 (dd, J=1.17, 8.88 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.12 (dd, J= 0.68, 7.27Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 5.30 (d, J= 4.64Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 3H); MS (ESI): m/z 324.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 45: N-Fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo(1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una solución de 4-metilenpiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.154 g, 0.778 mmol) en (1S,5S)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano (1.038 mL, 0.519 mmol) (0.5 N en tetrahidrofurano) se calentó a la temperatura de reflujo por 3h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió entonces a la temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-

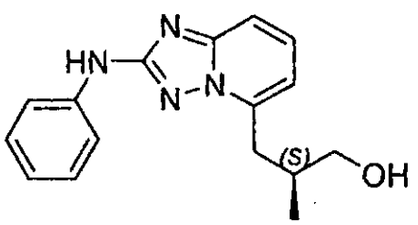
401

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0.030 g, 0.036 mmol), carbonato de potasio (0.072 g, 0.519 mmol) y 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.150 g, 0.519 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL). La reacción se calentó a 90°C por 36h. Llevar la reacción a su terminación requirió el uso de 4 equivalentes adicionales de reactivo de borano y calentamiento por 3h a 90°C. La reacción se desactivó con agua y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos). El 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo contaminado con N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se aisló como un aceite (de rendimiento no calculado). La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción de desprotección. MS (ESI): m/z 408.5 $[M+1]^+$.

B. N-Fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]tazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo se disolvió en diclorometano (5 mL) y se trató con ácido trifluoroacético puro (1.5 mL, 19.47 mmol). Después de 15 min a la temperatura ambiente, la reacción estaba completa. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se neutralizó usando una resina de intercambio de cationes. El material de base libre se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido

trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una resina de intercambio de cationes y se secaron al vacío con calor moderado. La N-Fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.038 g, 0.124 mmol,15.9% de rendimiento) se recolectó como un aceite que se solidifica a la temperatura ambiente después del secado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.62 (s, 1H), 7.73 (dd, J=1.02, 8.64Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 2.99 (d, J= 7.22Hz, 2H), 2.90 (d, J=12.05 Hz, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.51(d, J=11.66Hz, 2H), 1.12-1.25 (m, 2H); MS (ESI): m/z 308.3[M+1]$^+$.

Ejemplo 46: (S)-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol



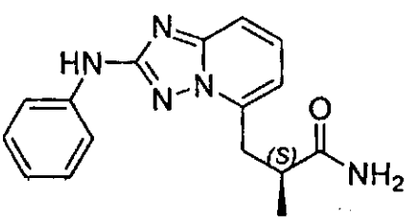
A. 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-Metilo. A una mezcla de 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.200 g, 0.692 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.200 g, 0.173 mmol) a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó tetrahidrofurano seco (6.92 mL). La mezcla se volvió transparente inmediatamente. A solución 0.5 M de bromuro de (R)-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)zinc(II) en tetrahidrofurano (0.901g, 3.46 mmol) se agregó después y la reacción se agitó a 65°C por 2h. La reacción se desactivó con hielo y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se

evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 50% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. El 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-Metilo (0.21g, 0.677 mmol, 98% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 311.1$[M+1]^+$.

B. (S)-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol. A una solución de 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo (0.05 g, 0.161 mmol) en tetrahidrofurano (0.895 mL) a-78oc se agregó una solución 1.0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0.322 mL, 0.322 mmol). La reacción se calentó después a la temperatura ambiente después 30 min y se agitó por 30 min. La reacción se desactivó despues con la adición de sólución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. El aceite cafñe claro resultante se purificó mediante HPLC semipreparativa (20-70% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1.75 N de carbonato de potasio y el acetonitrilo se extrajo bajo presión reducida. El material se extrajo en acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua. Los extractos se secaron en un horno al vacío durante toda la noche. (S)-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol (0.034 g, 0.120 mmol, 74.7% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-da) δ (ppm) 9.61(s, 1H),'7.73 (d, J= 7.66Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H),

7.24-7.31 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 4.61-4.67 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.18 (dd, J= 6.25, 13.81Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 8.05, 14.01Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 0.90 (d, J= 6.74Hz, 3H); MS (ESI): m/z 283.2$[M+1]^+$.

Ejemplo 47: (S)-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-propanamida

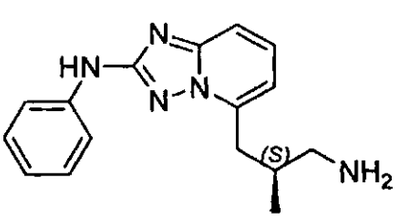


A. Ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico. Una solución de 2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoato de (S)-metilo (0.11g, 0.354 mmol) en metanol (5 mL) se trató con una solución acuosa 4.0N de hidróxido de sodio (3.90 mL, 15.60 mmol) y se sometió a reflujo. Despuésde 1h, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el pH se bajó a 2-3 con una solución acuosa 4N de HCl. Un splido blancuzco precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua, que se secó al vacío. El ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico (0.096 g, 0.324 mmol, 91% de rendimiento) se aisló como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/' 297.1 $[M+1]^+$.

B. (S)-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida. Una solución de ácido (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanoico (0.096 g, 0.324 mmol), cloruro de amonio (0.026 g, 0.486 mmol), N-metil morfolina (0.053 mL, 0.486 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.296 mL) se preparó a la temperatura ambiente y se trató con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (0.215 g, 0.486 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó con la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio solución y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% ácido trifluoroacético, 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con a una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio, resultando en la formaron de un pecipitado. El acetonitrilo se extrajo bajo presión reducida y el sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua hasta que el pH de los lavados se volvió neutro. ña (9-2-Metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida (0.071g, 0.240 mmol, 74.2% de rendimiento) se recolectó como a sólido blanco similar al algodón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.64 (s, 1H), 7.74 (d, J= 7.76Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.78-6.91 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 1H), 2.94-3.09 (m, 2H), 1.15 (d, 3H); MS (ESI): m/z 296.1 $[M+1]^+$.

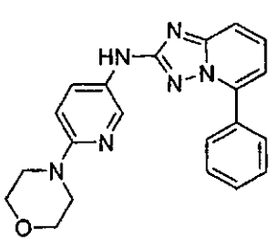
Ejemplo 48: (S)-5-(3-Amino-2-metIpropil)-n-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. (S)-5-(3-Amino-2-metIpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de (S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol

(0.045 g, 0.161 mmol), ftalimida (0.047 g, 0.322 mmol), trifenil fosfina enlazada a polimero (3mmol/g, 0.107 g, 0.322 mmol) en tetrahidrofurano (1.610 mL) se trató con azodicarboxilato de disiopropilo (0.063 mL, 0.322 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La resina se extrajo mediante filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en etanol (2 mL) y se trató con monohidrato de hidrazina (0.025 mL, 0.805 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se suspendió en metanol. El filtrado se evaporó a sequedad y se disolvió en dimetilsulfóxido (2 mL) para la purification mediante HPLC semi-preparativa (20-100% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron usando una columna de resina de intercambio de cationes (columna STRATA). El residuo se evaporó en a matraz pre-pesado y se secó en un horno al vacío. La (S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.023 g, 0.082 mmol, 50.8% de rendimiento) se aisló como un aceite transparente que se solidificó tras el secado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.61(s, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 3.20 (d, J= 6.30, 13.71Hz, 1H), 2.84 (dd, J= 8.00, 13.91Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 1H), 0.88 (d, J= 6.74Hz, 3H); MS (ESI): m/z 282.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 49: N-(6-Morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

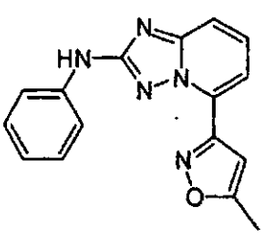


A. N-(6-Cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.3 g, 1.43 mmol), 2-cloro-5-yodopiridina (0.402 g, 1.68 mmol), acetato de paladio(II) (8 mg, 0.035 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfinol-1'-binaftilo (0.021g, 0.034 mmol), carbonato de secio (2.73 g, 8.39 mmol) se agregó tolueno. La solución se purgó con nitrógeno, se agitó a la temperatura ambiente por 30 min y se calentó a120°C durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad (aceite amarillo). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando 50% de acetato de etilo en hexanos. La N-(6-cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.08 g, 0.249 mmol, 14.81% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 322.0 $[M+1]^+$.

B. N-(6-Morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a] piridin-2-amina. Una solución de N-(6-cloropiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.08 g, 0.249 mmol) en morfolina (5 mL, 57.4 mmol) se calentó a 150°C por 6 días con monitoreo diario de la conversión (55% de conversion). La reacción se enfrió a la temperatura ambiente la morfolina se extrajo bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y el filtrado se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-100% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1%

de ácido trifluoroacético, 2 inyecciones, 30 min). Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una resina de intercambio de cationes, se evaporaron a sequedad, y se secaron durante toda la noche en un horno al vacío. la N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.021g, 0.056 mmol, 22.7% de rendimiento) se recolectó como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.41(s, 1H), 8.46 (d, J= 2.39 Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 7.92 (dd, J=2.78, 9.08 Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 5H), 7.16 (dd, J=1.32, 7.22Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.08 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 4H); MS (ESI): m/z 373.3[M+1]$^+$.

Ejemplo 50: 5-(5-Metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. N-(6-Bromopiridin-2-il)pivalamida. A una mezcla de 6-bromo-piridin-2-ilamina (100 g, 0.6 mol) y trietilamina (70.5 g, 0.72 mol) en diclorometano (200 mL) se agregó gota a gota cloruro de pivaloilo (83.5 g, 0.72 mol) a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 4h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio,, y se evaporó para dar N-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (120 g, de rendimiento 80.5%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.11(s, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.6Hz, 1H), 1.19 (s, 9H); MS (ESI): m/z 257.1 [M+1]$^+$.

B. N-(6-Formilpiridin-2-il)pivalamida. Una solución de

N-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (40 g, 0.16 mol) en tolueno se enfrió a 3-5°C, y una solución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (200 mL, 2 M) se agregó gota a gota durante un period de 1h bajo 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C por 12h, y se agregó N,N-dimetilformamida seca (58.4 g, 0.8 mol) durante 20 min a 10-15°C, y la mezcla se agitó por 30 min. a 10-15°C. La reacción se desactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar N-(6-pormilpiridin-2-il)pivalamida (22 g, 68.8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.29 (d, J 4. 0 Hz, 1H), 7.99 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI): m/z 207.1 $[M+1]^+$.

C. N-(6-((Hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida. A una solución de hidróxido de sodio (3.2 g, 0.08 mol) en una mezcla de agua y etanol (v/v, 5:1) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (5.6 g, 0.08 mol) y una solución de N-(6-pormilpiridin-2-il)pivalamida (15g, 0.073 mol) en etanol (50 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 4h y a la temperatura ambiente por 1h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol para dar N-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida (15 g, 93.7% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.68 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.77 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 1.21(s, 9H); MS (ESI): m/z 222.1 $[M+1]^+$.

D. N-(6-(5-Metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida. N-Clorosuccinimida (3.3g, 0.015 mol) se agregó gota a gota a una solución de N-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-

il)pivalamida (5 g, 0.02 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL), y la mezcla se se calentó a 50°C por 1h. Una mezcla de acetato de prop-1-en-2-ilo (11g ,0.1 mol) y trietilamina (5.7 g, 0.056 mol) se agregó lentamente, y la reacción se agitó a 50°C durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 20% acetato de etilo acetato en éter de petróleo) para dar N-(6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (1.5 g, 25.8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.51(s, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI): m/z 260.1[M+1]$^+$.

E. 6-(5-Metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina. Una mezcla de N-(6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalamida (1.5 g, 5.8 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (10 mL, 2 M) se agitó a 100°C por 12h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (450 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco.

F. 5-(5-Metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin -2-amina. Una solución de 6-(5-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (450 mg, 2.57 mmol) de isocianato de etoxicarbonilo (337 mg, 2.57mmol) en dioxano (10 mL) se agitó

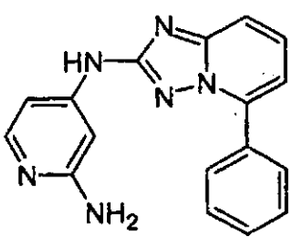
a la temperatura ambiente por 5h. El solvente se extrajo bajo presión reducida al tioureido intermediario como un sólido, el cual se usó directli sin purificación adicional.

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (900 mg, 12.85 mmol) y N,N-etildiisopropilamina (994 mg, 7.71 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1:1, 20 mL) se agregó el compuesto de tioureido (786 mg, 2.57 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h, a 70°C durante toda la noche. Los volatiles se removieron bajo presión reducida pressure, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 36.2% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI): m/z 216.2$[M+1]^+$.

G. 5-(5-Metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 5-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(200 mg, 0.93 mmol), yodobenceno (190 mg, 0.93 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (108 mg, 0.186 mmol) y ter-butóxido de sodio (108 mg, 1.1 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (84 mg, 0.093 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100°C bajo nitrógeno por 2h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (48-68% de acetonitrilo + 0.1% de ácido

trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amaina como una sal de ácido trifluoroacético, cual se convirtió a una sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato (75 mg, 27.8% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.73 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.8, 1H), 7.29 (t, J=8.0, 2H),7.22 (s, 1H), 6.88 (t, J=7.2, 1H), 2.57 (s, 3H); MS (ESI): m/z 291.9[M+1]$^+$.

Ejemplo 51: N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridino-2,4-diamina

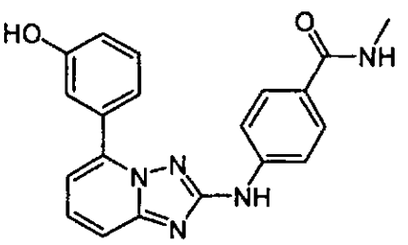


A. N-(4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)pivalamida. A una mezcla desgasificada de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0.95 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (244 mg, 1.15 mmol), ter-butóxido de sodio (184 mg, 1.92 mmol) y (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (120 mg, 0.19 mmol) en tolueno (8 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (88 mg, 0.10 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción se irradió en el horno de microondase (150 W) a 150°C bajo nitrógeno por 1h. Después de la filtración, el solvente del filtrado se extrajo mediante un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (30-60%:acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético,17.2 min.) para dar la N-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-

il)pivalamida (52 mg, 14.2% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 387.1[M+1]$^+$.

B. N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridina-2,4-diamina. N-(4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (52 mg, 0.135 mmol) se disolvió en una solución de hidróxido de potasio en etanol (2 M, 5 mL), y la mezcla se agitó a 90°C bajo nitrógeno durante toda la noche. El etanol se extrajo mediante un evaporador rotatorio, y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo por cinco veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo alto vacío para dar N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridina-2,4-diamina (30 mg, 75% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.02 (m, 2H), 7.91(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 6H), 7.07 (m, 2H), 6.68 (m, 1H); MS (ESI): m/z 303.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 52: 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



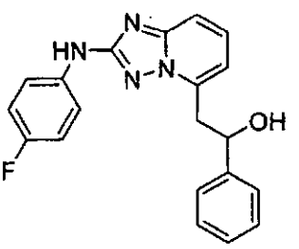
A. 4-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.12 g, 10 mmol), 4-yodo-N-metilbenzamida (2.87 g, 11 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.15 g, 2.0 mmol), y ter-butóxido de sodio (1.92 g, 20 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (913 mg, 1

mmol), y la mezcla de reacción se se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudoo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (2.2 g, 64% de rendimiento). MS (ESI): m/z 347.7 $[M+1]^+$.

B. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (104 mg, 0.3 mmol), ácido 3-hidroxi-ácido fenil boronico (82 mg, 0.6 mmol), trifenilfosfina (16 mg, 0.06 mmol) y fosfato de potasio (127 mg, 0.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se desgasificó, y se agregó acetato de paladio (7 mg, 0.03 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de ser enfriada a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (20-55%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-etilbenzamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato (30 mg, 30% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.97 (t,

J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.64 (dd, J_1=1.2Hz, J_2=8.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (dd, J_1=0.8 Hz, J_2=7.6Hz, 1H), 7.3 8 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 2.81(s, 3H). MS (ESI): m/z 360.1$[M+1]^+$.

Ejemplo 53: 2-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol



A. 2-(3-Etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina. A una solución de 6-metilpiridin-2-amina (5.0 g, 46.2 mmol) en 1,4-dioxano (185 mL)se enfrió 0°C se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (5.23 mL, 46.2 mmol) puro gota a gota. Se permitió que el baño se fundiera y la reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente por 48 h. El solvente se extrajo bajo presión reducida. La 2-(3-Etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina se aisló como un sólido amarillo claro en rendimiento cuantitativo y se usó sion purification adicional (solvente/reactivo residual). MS (ESI): m/z 240.1$[M+1]^+$.

B. 5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (16.05 g, 231 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (24.21mL, 139 mmol) en una mezcla de metanol (50.0 mL) y etanol (50 mL) se agregó 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-6-metilpiridina (11.06 g, 46.2 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida, aseg gua (50 mL) y la suspensión amarilla clara se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. Cuando todo el material se

disolvió, el crudo se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de emagnesio y se evaporaron a sequedad. Los extractos se suspendieron en acetato de etilo (5 mL) y la suspensión blanca resultanla suspensión se recolectó mediante filtración. La fase acuosa tamaño contenía algo del producto contaminado con N,N-diisopropiletilamine pero los intentos para extraer adicionalmente la fase acuosa con dietil éter or una mezcla de metanol en dietil éter or acetato de etilo no dieron ninguna cantidad significativa del material. la 5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amine (4.05 g, 27.3 mmol, 59.2% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.42 (t, 1H), 7.23 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 7.42Hz, 1H), 2.63 (s, 3H); MS (ESI): m/z 149.4[M+1]$^+$.

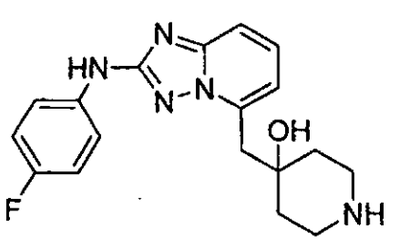
C. N-(4-Fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una suspensión de 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1g, 6.75 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.781g, 1.350 mmol), ter-butóxido de sodio (1.297 g, 13.50 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.451g, 0.492 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 1-fluoro-4-yodobenceno (1.557 mL, 13.50 mmol). La mezcla de reacción (suspensión café oscura) se agitó a la temperatura ambiente por 30 min después a 40°C por 30 min. El calentamiento se detuvo después de 2h y la reacción se desactivó con agua. El material crudo se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Los extractos se evaporaron a sequedad (sólido café). El residuo se suspendió en diclorometano y el sólido gris claro resultante

se recolectó mediante filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo café resultante se suspendió en un volumen minimo de metanol (5 mL). La suspensión se recolectó mediante filtración y se lavó rápidamente con metanol. La N-(4-Fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.839 g, 3.46 mmol, 51.3% de rendimiento), contaminada con aproximadamente 10% del producto desfluorado se aisló como un sólido blancuzco que se secó al vacío y se uso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.59-7.73 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 2H), 7.02 (t, J= 8.59 Hz, 2H), 6.86 (d, J= 7.42Hz, 1H), 2.73 (br s, 3H); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-125.97; MS (ESI): m/z 243.3 M+1]$^{+}$.

D. 2-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1-feniletanol. Una suspensión de N-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]piridin-2-amina (0.15 g, 0.619 mol) en dietil éter (6.0 mL) se enfrió a 0°C. Una solución de n-butil litio en hexanos (0.508 mL, 1.269 mmol, 2.5 M) se agregó después gota a gota. La mezcla de reacción se volvió una suspensión café más espesa. La reacción se agitó a 0°C por 30 min seguido por 30 min a la temperatura ambiente. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C antes de agregar benzaldehído (0.075 mL, 0.743 mmol) como a solución en dietil éter (6.0 mL). Después de 1h a 0°C, se permitió que la temperatura llegara lentamente a la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante toda la noche. no se observó conversión adicional después de la adición de 1.1 equivalentes de benzaldehído. La reacción se desactivó con agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se

evaporaron a sequedad. El residuo amarillo (2/3 del material) se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 39 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio y el acetonitrilo se extrajo bajo presión reducida resultando resulting en la precipitación del producto. El 2-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol (0.021g, 0.060 mmol, 9.74% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco que se secó en un horno al vacío durante toda la noche. el material inicial sin reaccionar inicial se recuperó (0.030 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.66 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.42Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.87 (dd, J=1.56, 6.64Hz, 1H), 5.52 (d, J= 4.69 Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -124.4; MS (ESI): m/z 349.2[M+1]$^+$.

Ejemplo 54: 4-((2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol



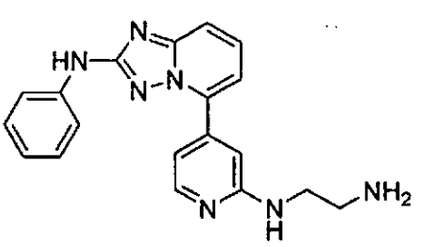
A. 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una suspensión de N-(4-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.15 g, 0.619 mmol) en dietil éter (2.064 mL) se enfrió a 0°C. Después se agregó gota a gota una solución de n-butil litio en hexanos (0.508

mL, 1.269 mmol). La reacción se volvió una suspensión café espesa suspensión. La reacción se agitó a 0°C por 30 min seguido por 30 min a la temperatura ambiente. La temperatura se enfrió de nuevo a 0°C antes de agregar 4-oxopiperidino-1-carboxilato de ter-butil (0.123 g, 0.619 mmol) como una solución en dietil éter (2.064 mL). Después de 30 min a 0°C, se permitió que la temperatura llegara lentamente a la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso verde se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.109 g, 0.247 mmol, 39.9% de rendimiento) como un sólido blanco que se secó al vacío. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.57-7.64 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.36 (d, J= 7.42Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.93 (d, J= 7.03Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.05-3.21 (m,2H), 1.63-1.74 (m,2H), 1.49-1.60 (m,2H), 1.38-1.44 (m,8H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.26-1.30 (m, 1H); MS (ESI): m/z 442.5[M+1]$^+$.

B. 4-((2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol. 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.109 g, 0.247 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) y se trató a la temperatura ambiente con ácido trifluoroacético puro (1.5

mL, 19.47 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. Los solventes se removieron bajo presión reducida de dando a aceite amarillo. El material se purificó mediante HPLC semipreparativa (1 injection usando 20-80 y 3 inyecciones usando 10-50% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de resina de intercambio. El 4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ill)metil) piperidin-4-ol (0.073 g, 0.214 mmol, 87% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.61(s, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.96 (d, J= 5.86Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-124.5; MS (ESI): m/z 342.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 55: N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina

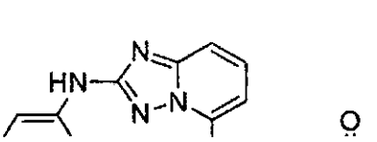


A. 5-(2-Fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-Bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.44 g, 1.522 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilboronico (0.257 g, 1.826 mmol), carbonato de sodio 1M (4.57 mL, 4.57 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.037 g, 0.046 mmol), y dioxano (10 mL) se calentaron a 100°C por 5

h bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se filtró. El sólido se enjuago con metanol para dar la 5-(2-fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.29 g, 62% de rendimiento) como un sòlido verde. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 8.50 (d, J= 5.1Hz, 1H), 8.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67-7.78 (m, 4H), 7.48 (dd, J=6.2, 2.3Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J=7.2Hz, 1H). MS (ESI) m/z 306.1 $[M+1]^+$.

B. N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina. 5-(2-Fluoropiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (90 mg, 0.295 mmol), N,N-dimetilformamida (1.5 mL), y etano-1,2-diamina (0.030 mL, 0.442 mmol) se calentaron a 80°C por 16h bajo nitrógeno. La reacción se purificó HPLC en fase invertida (10-70% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacetico, durante 30 min). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna Strata para extraer el ácido trifluoroacético y después se liberaron con amoniaco 2M en metanol para dar N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina (96 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.69 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.2Hz, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=6.4, 2.1Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.87 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.4Hz, 2H). MS (ESI) m/z 346.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 56: 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-



5-il)metil)benzamida

A. 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzonitrilo.

Preparación de la suspensión de organozinc: Bajo una atmósfera de nitrógeno, polvo de zinc (0.654 g, 10.000 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (3 mL) y se trató con 1,2-dibromoetano (0.080 mL, 0.865 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo por 5 min y se enfrió a la temperatura ambiente. Dspues se agregó cloruro de trimetilsililo puro (0.120 mL, 0.940 mmol) seguido por una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (0.980 g, 5.000 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) durante 15 min. La reacción se agitó a la temperatura ambiente por 20 min. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se pesó paladio tetraquistrifenilfosfina (0.5 g, 0.433 mmol) y se agregó 5-bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.25 g, 0.865 mmol).

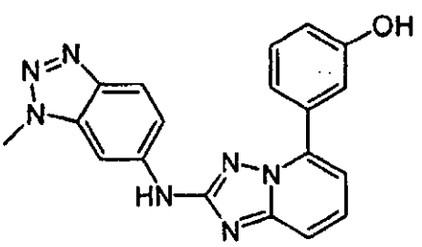
Se agregó tetrahidrofurano (10 mL) seguido por 20 mL de la solución de organozinc descrita anteriormente. La reacción se agitó a 65°C por 1h resultando en aproximadamente 50% de conversión con base en la taza de LCMS. El resto de la suspensión de organozinc se agregó después y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo del solvente durante toda la noche. Cuando la conversion estaba completa, la reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato

de sodio y se evaporaron a sequedad. La purificación se efectuó mediante cromatografíaen columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo en hexanos. El 3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-benzonitrilo (0.150 g, 0.461 mmol, 53.3% de rendimiento) contaminado con una catidad de traza del producto de reducción, se aisló como un aceite amarillo que se uso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 326.1 $[M+1]^+$.

B. 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida. A una suspensión de 3-((2-@henilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzonitrilo (0.150 g, 0.461 mmol) en etanol (3.0 mL) se agregó gota a gota a la temperatura ambiente peróxido de hidrógeno (3.0 mL, 98 mmol) y una soluciuin acuosa 6.0 N de hidróxido de sodio (0.03 mL, 0.180 mmol). La suspensión se calentó después 45°C por 2h. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se trató con 0.05 mL de solución acuosa 6.0 N de HCl. Se agregó agua (20 mL) y el precipitado resultante se recolectó y se lavó con agua. El producto, se disolvió en 6 mL de dimetilsulfóxido, se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% después 30-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 4 inyecciones). Las fracciones deseadas se neutralizaron con una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio. El producto se precipitó tras remover el acetonitrilo. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua hasta que el pH de los lavados se volvió neutro. La 3-((2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida (0.05 5 g, 0.160 mmol, 34.7% de rendimiento) se aisló como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.60 (br s, 1H), 7.95 (d, J=16.40 Hz, 2H), 7.62-7.81 (m, 3H), 7.08-7.59 (m, 7H), 6.88 (d, J=6.64Hz, 2H), 3.35 (s, 2H); MS (ESI): m/z 344.3$[M+1]^+$.

Ejemplo 57: 3-(2-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-il)fenol

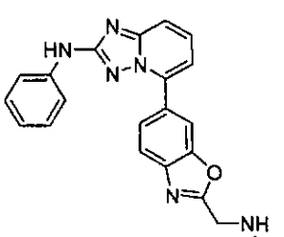


A. N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina. Una mezcla desgasificada de 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (126 mg 0.6 mmol), 5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (144 mg, 0.6 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil xanteno (69 mg, 0.12 mmol) y carbonato de cesio (390 mg, 1.2 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (55 mg 0.06 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100°C con agitación bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró, y se lavó con agua (20 mL), seguido por lavado con metanol (20 mL) para dar la N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina (80 mg, 36% de rendimiento), el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 372.0 $[M+1]^+$.

B. 3-(2-(1-Metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol. Una mezcla de N-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina (80 mg, 0.21 mmol) y yoduro de sodio (65 mg, 0.42 mmol) en una solución de hidrógeno bromide (6 mL, 48%) se calentó a 80°C en un recipiente

sellado durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la solución se neutralizó a pH = 7-8 con bicarbonato de sodio saturado. El precipitado se recolectó mediante filtración, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa en fase invertida (28-58%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacetico en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin -5-il)fenol como sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato. (30 mg, 39% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.01(d, J=7.2Hz, 1H), 4.19 (s, 3H); MS (ESI): m/z 358.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 58: 5-(2-((Metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. Clorhidrato de 5-(4-Amino-3-metoxifenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-Bromo-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.631g, 2.184 mmol), ácido 4-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxifenilboronico (0.7 g, 2.62 mmol), carbonato de sodio 1M (6.55 mL, 6.55 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) 0.054 g, 0.066 mmol), y dioxano (20 mL) se calentaron a 80°C por 5 h bajo nitrógeno. La reacción se concentró y se purificó en una

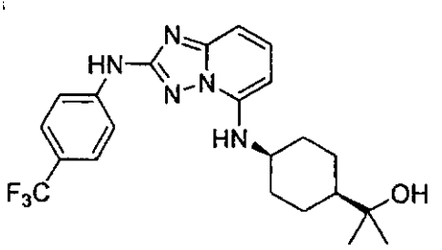
columna de gel de sílice (0-70% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto concentraron y después se agitaron con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (4 mL) por 4h a la temperatura ambiente. La reacción se concentró y después se trituró con 10% de metanol en éter para dar un sólido amarillo claro (0.56 g, 1.522 mmol, 69.7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 332.3 $[M+1]^+$.

B. 2-Amino-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol. Clorhidrato de 5-(4-amino-3-metoxifenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.43 g, 1.169 mmol), diclorometano (10 mL), y tribromuro de boro 1M (3.51mL, 3.51 mmol en diclorometano) se agitaron a la temperatura ambiente por 20 h. La reacción se desactivó con metanol y después se concentró. El residuo se trituró en 10% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido oscuro. MS (ESI) m/z 318.3 $[M+1]^+$.

C. 5-(2-((Metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Ácido 2-(ter-butoxicarbonil(metil)amino)acético (0.143 g, 0.756 mmol), trietilamina (0.316 mL, 2.269 mmol), O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (0.574 g, 1.513 mmol), y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitaron juntos por 15 min. Después se agregó a la reacción 2-amino-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol (0.24 g, 0.756 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente por 16h para dar el producto pretendido ya desprotegido. La reacción se concentró y después se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos). La mezcla del producto se concentró y después se trituró en una cantidad mínima de metanol y después se filtró

para dar el producto pretendido como un sólido blanco (0.015 g, 0.040 mmol, 5.35% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.65 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.71(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 3H), 6.86 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.20 (s, 6H). MS (ESI) m/z 371.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 59: cis-2-(4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol

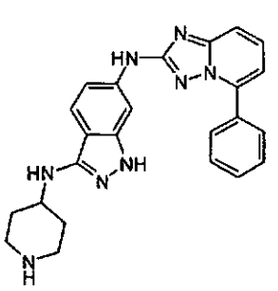


A. Cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-alamino)ciclohexanocarboxilato de etilo. 5-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.1g, 0.280 mmol), clorhidrato de cis-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo (0.076 g, 0.364 mmol), carbonato de cesio (0.274 g, 0.840 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.032 g, 0.056 mmol), tris(dibecilidenoacetona)paladio(0) (0.026 g, 0.028 mmol), y dioxano (5 mL) se calentaron a 90°C bajo nitrógeno por 16h. La reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido blanco (0.1g, 0.223 mmol, 80% de rendimiento). MS (ESI) m/z 448.3 $[M+1]^+$.

B. Cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol. 4-

(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanocarboxilato de cis-etilo (0.1g, 0.223 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1mL) y después se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Se agregó bromuro de metilmagnesio (0.745 mL, 2.235 mmol, 3M en dietil éter) y se permitió que la reacción se calentara a la temperatura ambiente durante 18h. La reacción se desactivó con cloruro de amonio saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y después se concentró. El residuo se purificó HPLC en fase invertida (10-100% de acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambio iónico y después se liberaron con amoniaco 2M en metanol. El eluido se concentró y después se trituró en hexanos para dar un sólido blanco (0.045 g, 0.104 mmol, 46.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.12 (s, 1H), 7.89 (m, J=8.6Hz, 2H), 7.60 (m, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 1.98 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.71(d, J=12.9Hz, 2H), 1.62 (t, J=13. 1Hz, 2H), 1.18-1.40 (m, 3H), 1.08 (s, 6H). MS (ESI) m/z 434.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 60: N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina



A. 2-Fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. Una mezcla de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 1.43 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (314 mg, 1.57 mmol), carbonato de cesio (928 mg, 2.86 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (240 mg, 0.28 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (324 mg, 0.56 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC para dar 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo(38 mg, 8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.66 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.9 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.57 (m, 3H). 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H); MS (ESI): m/z 330.1 $[M+1]^+$.

B. N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una mezcla de 2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (200 mg, 0.61 mmol) e hidrato de hidrazida (0.10 mL) en n-butanol(4 mL) se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el precipitado se recolectó mediante filtration, se lavó con metanol, y se secó al vacío para dar N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina (60 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.11(br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.46 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H),

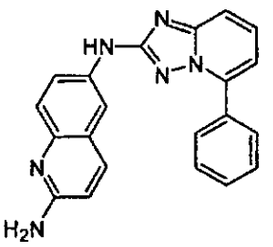
5.15 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 341.9 $[M+1]^+$.

C. 4-(6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina (3 50 mg, 1.02 mmol) en una mezcla de ácido acético y metanol (1:20,40 mL) se agregó 4-oxopiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se enfrió 0°C, y se agregó cianoborohidruro de sodio (130 mg, 2.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró bajo presión reducida, se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) y una HPLC preparativa en fase invertida (30-60% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar el 4-(6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo deseado (70 mg, 13% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 525.1 $[M+1]^+$.

D. N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-N^3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una solución de 4-(6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (70 mg, 0.13 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-N^3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina como una sal de clorhidrato (55 mg, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)12.84

(br s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.07(m,4H),7.73 (m, 5H),7.28 (m,2H), 3.41 (m,2H), 3.03 (m,2H), 2.19(m,2H), 1.73 (m, 2H); MS (ESI): m/z 425.1[M+1]$^+$.

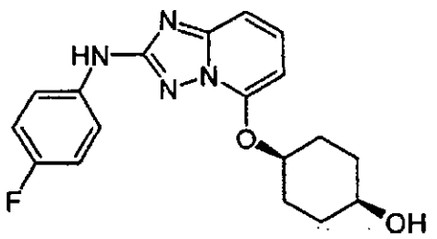
Ejemplo 61: N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolino-2,6-diamina



A. N^6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-quinolin-2,6-diamina. La N^2-(4-metoxi-bencil)-N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-quinolino-2,6-diamina se preparó siguiendo el mismo mismo procedimiento como para la preparación de la 5-fenil-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina a partir de 2-bromo-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y N^2-(4-metoxybencill)quinolino-2,6-diamina, usando ter-butóxido de potasio como base y calentamiento a 100°C. Una solución de N^2-(4-metoxi-bencil)-N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-quinolino-2,6-diamina (40 mg, 0.085 mmol) en ácido trifluoroacetico (10 mL) se agitó a 50°C por 1h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (eluyendo con 31-61% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 10 min) para dar N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolino-2,6-diamina, (28 mg, 93% de rendimiento), la cual se convirtió a una sal de clorhidrato, como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.22 (s, 1H); 8.16 (m, 4H), 7.91 (d,

J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 5H), 7.11 (d, J=9.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 353.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 62: cis-4-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol



A. 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 9.39 mmol) se agregó 48% ácido bromhídrico (20mL). La suspensión blanca se agitó por 5 min y se enfrió 0°C. Se agregó lentamente nitrato de sodio (1.943 g, 28.2 mmol) en agua (9mL) (se generó un gas café). Después que se terminó la adición, la suspensión café se agitó a 0°C por 30min, y después se el permitió calentarse a la temperatura ambiente. Se agregó bromuro de cobre (1) (2.69 g, 18.78 mmol) en solución al 48% de ácido bromhídrico (10mL) y la mezcla de reacción se volvió una suspensión negra suspensión. Esta se agitó a la temperatura ambiente por 3h y se agregó agua (100mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio (100mL, solución saturada) y salmuera (100mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2,-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1.8 g, 69.2% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 8 (ppm) 7.70 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.03Hz, 1H). MS (ESI): m/z

278.2[M+1]$^+$.

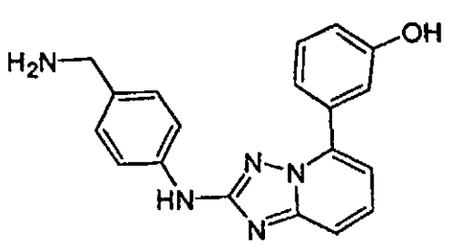
B. cis-2-Bromo-5-(4-(ter-butildimetilsililoxi)-ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de cis-4-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexanol (200 mg, 0.87 mmol) en N,N-dimetilformamina (5 mL) se agregó hidruro de sodio (52 mg, 1.31 mmol) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. Se agregó 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (239 mg, 0.87 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró, se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-5-(4-(ter-butildimetilsililoxi) ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (115 mg, 31.1% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.68 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 0.87 (s, 1H), 0.04 (s, 6H); MS (ESI): m/z 426.0[M+1]$^+$.

C. cis-5-(4-(ter-Butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de cis-2-bromo-5-(4-(terbutildimetilsililoxi) ciclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (110 mg, 0.26 mmol), 4-fluoro-fenilamina (35 mg, 0.31 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (30 mg, 0.052 mmol) y ter-butóxido de potasio (58 mg, 0.52 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó, se agregó y

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(O) (24 mg, 0.026 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después se la concentración, el residuo se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar cis-5-(4-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (110 mg, 93.2% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 4 57.3 $[M+1]^+$.

D. cis-4-(2-(4-Fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol. Una solución de cis-5-(4-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexiloxi)-N-(4-fluorofenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0.22 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 20 mL) se agitó a 50°C por 10 min. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (30-60% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, over10 min) para dar cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[lI2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato (58 mg, 77.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.99 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (m, 6H); MS (ESI): m/z 343.1$[M+1]^+$.

Ejemplo 63: 3-(2-(4-(Aminometil)fenilamino)-(1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)fenol

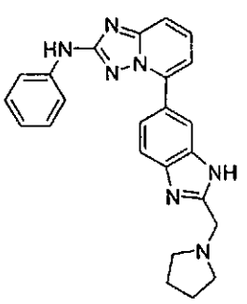


A. 4-(5-(3-Hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo. A una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (160 mg, 0.51 mmol) y 3-hidroxifenilboronic acid (99 mg, 0.72 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O) (59 mg, 0.05 mmol) y fosfato de potasio (0.5 mL, 2 M). La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 2% metanol en diclorometano) para dar 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (60 mg, 36% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.22 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.73 (m, 13, 7.537 (m, 6H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.85 (m, 1H); MS (ESI): m/z 328.1$[M+1]^+$.

B. 3-(2-(4-(Aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-illfenol. Una mezcla de 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo (60 mg, 0.18 mmol) y Raney-Ni) (20 mg) en metanol (10 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atm de hidrógeno por 1h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (10-65% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacetico en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (45 mg, 74% de rendimiento) con solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.78 (s, 1H), 8.14 (br s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.91 (s, 2H); MS (ESI): m/z 332.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 64: N-Fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

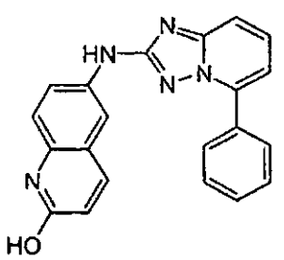


A. Ácido 2-(Pirrolidin-1-il)acético. Ácido 2-Cloroacético (3.66 g, 38.7 mmol), hidróxido de sodio 1M (77 mL, 77 mmol), y pirrolidine (3.20 mL, 38.7 mmol) se agitaron juntos a la temperatura ambiente por 3 días. La reacción se concentró y el residuo se filtró con etanol caliente. El filtrado se concentró y después se trituró con acetato de etilo para dar 2-(pirrolidin-1-il)ácido acético (4.4 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 130.1 [M+1]$^+$.

B. N-Fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]-imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Ácido 2-(Pirrolidin-1-il)acético (0.104 g, 0.806 mmol), 0-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (0.224 g, 0.591 mmol), trietilamina (0.225 mL, 1.612 mmol), y acetonitrilo (3 mL) se agitaron a la temperatura ambiente por

10 min. Se agregó a la reacción 4-(2-(Fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)beceno-1-diamina (0.17 g, 0.537 mmol) y después se agitó a la temperatura ambiente por 16h. un sólido se filtró de la reacción, y el filtrado se concentró. El residuo del filtrado se agregó con 50% de ácido trifluoroacético en ácido acético glacial y después se calentó en el horno de microondas (200°C, 20 min). La reacción se concentró y después se purificó on HPLC preparativa en fase invertida (eluyendo con 5-40% de acetonitrilo y agua + 0.1% ácido trifluoroacético). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna Strata para extraer ácido trifluoroacético. El producto básico se liberó de la columna con amoniaco 2M en metanol para dar la N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (0.027 g, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.63 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 1.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=7.4Hz, 1.2, 1H), 6.85 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.53-2.62 (m, 4H), 1.76 (ddd, J=6.4Hz, 3.1I2.9,4H). MS (ESI) m/z 410.4[M+1]$^+$.

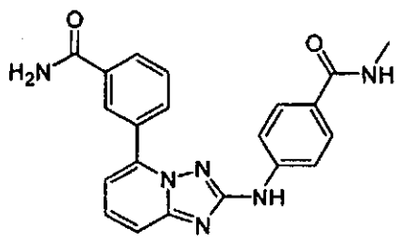
Ejemplo 65: 6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol



A. 6-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-quinolin-2-ol. La 2-Metoxi-N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-

a]piridin-2-il)quinolin-6-amina se sintetizo a partir de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 6-bromo-2-metoxi-quinolina de acuerdo con el procedimiento descrito para la N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 2-metoxi-N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina (90 mg, 0.24 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (12 Mi 20 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar 6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol como una sal de clorhidrato (66 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.62 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.60 (m, 6H), 7.21 (m, 2H), 6.47 (d, J=9.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 354.0[M+1]$^+$.

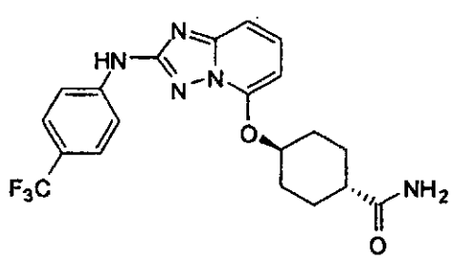
Ejemplo 66: 4-(5-(3-Carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



A. 4-(5-(3-Carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (200 mg, 0.58 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (102 mg, 0.69 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (100 mg, 0.09 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M ,0.625 mL, 1.3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se desgasificó por tres veces, y se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el

residuo se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en dimetilsulfóxido (3 mL), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno (1.0 mL, 30%) y carbonato de potasio (160 mg, 1.16 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió en agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (15x3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se lavó con acetato de etilo, y se purificó mediante una HPLC preparatoria en fase invertida (35-65%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 10 min.) para dar 4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino) -N-metilbenzamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (45 mg, 20.0% de rendimiento) usando solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.01(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21(d, J=6.4Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J=3.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z 387.16 $[M+1]^+$.

Ejemplo 67: trans-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida



A. Ácido trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilico.

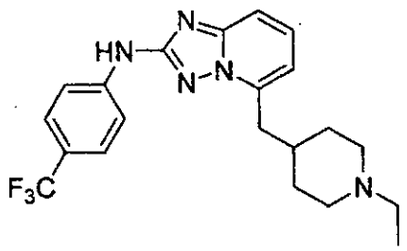
trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilato

de etilo se sintetizó a partir de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, trans- 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo y 4-(trifluorometil)anilina siguiendo el procedimiento descrito para el cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol. A una solución de trans- 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (10 mg, 0.022 mmol) en metanol (5 mL), se agregó hidróxido de litio (5 mg, 0.2 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo por 2h. La mezcla de reacción se neutralizó, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, y se evaporó para dar el ácido trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilico (6 mg, 70% de rendimiento). MS (ESI): m/z 420.9 $[M+1]^+$.

B. trans-4-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida. Una mezcla de ácido trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxilico (6 mg, 0.014 mmol), cloruro de amonio (1.5 mg, 0.03 mmol), [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-ammonio hexafluoro fosfato (11mg, 0.03 mmol), N-metilmorfolina (2 mg, 0.02 mmol) en N,N-dimetilformamina (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con 75% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida (3 mg, 50% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 4H); MS (ESI): m/z 420.1 $[M+1]^+$.

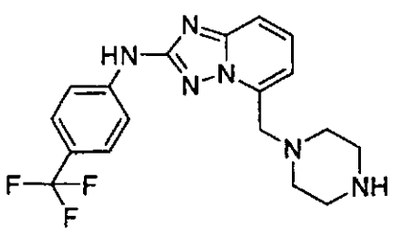
Ejemplo 68: 5-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 5-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-((1-Bencilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se sintetizó a partir de 1-bencil-4-metilenpiperidina y 5-bromo-N-(4-(trifl uorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2- siguiendo el procedimiento descrito para N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-((1-encilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (0.165 g, 0.354 mmol) se disolvió en etanol (30 mL) y se trató con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (10% en peso) La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso durante toda la noche a la temperatura ambiente. Como solo se observó una traza de conversion, se agregó una gota de ácido acético y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la

noche. La mayoría del material inicial se convirtió en el compuesto del título contaminado con una cantidad moderada de 5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. El catalizador se extrajo mediante filtration, se lavó con metanol y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-70% acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 3 inyecciones, 30 min.). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de intercambio de resina catiónica STRATA. El eluido se concentró bajo presión reducida y se secó en un horno al vacío por 5 h. La 5-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.019 g, 0.047 mmol, 13.29% de rendimiento) se aisló como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.18 (s, 1H), 7.91 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.03 (d, J= 6.64Hz, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.99 (br s, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.55 (br s, 2H), 1.33 (br s, 2H), 0.89-1.02 (m, 3H); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-59.9 ppm; MS (ESI): m/z 404.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 69: 5-(Piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina-5-carbaldehído. A una suspensión de 5-bromo-N-(4-

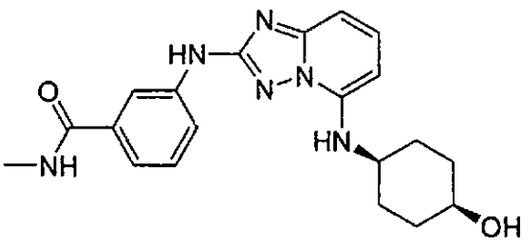
trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.2 g, 0.560 mmol) en tetrahidrofurano (2.80 mL) (incolora) a -78°C se agregó gota a gota n-butil litio en hexanos (0.470 mL, 1.176 mmol, solucion 2.5 M en hexanos). La mezcla de reacción se volvió amarilla brillante y se mantuvo a baja temperatura por 1h. Despues se agregó N,N-dimetilformamida pura (0.086 g, 1.176 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente a la temperatura ambiente. Después 2h, la reacción estaba completa y se desactivó a 0°C con la adición de 1mL de ácido acético y 10 mL de agua. El producto crudo se se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en unos cuantos mL de acetato de etilo y se recolectó mediante filtración. El 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0.13 g, 0.424 mmol, 76% de rendimiento) se recolectó como a un sólido amarillo brillante se usó sin puruficacion adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.87-8.05 (m, 3H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H).

B. 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. A una suspensión de 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0.150 g, 0.490 mmol) en dicloroetano (2.449 mL) se agregó piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.100 g, 0.539 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 30 min antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (0.114 g, 0.539 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y el producto crudo

se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage usando 5-100% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.142 g, 0.298 mmol, 60.8% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo claro que se secó al vacío y se uso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 477.1 $[M+1]^+$.

C. 5-(Piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una suspensión de 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.233 g, 0.490 mmol) en diclorometano (3 mL) se trató a la temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (1 mL, 12.98 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 1h. Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 1 inyección). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una columna de intercambio de resina STRATA. La 5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.066 g, 0.175 mmol,35.8% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.91 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.03Hz, 1H),3.95 (s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.70-2.82 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-ds) δ (ppm) -60.01 ppm; MS (ESI): m/z 377.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 70: cis-3-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



A. cis-4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4.15 g, 14.99 mmol), clorhidrato de cis-4-aminociclohexanol (3.12 g, 20.58 mmol), y carbonato de potasio (4.93 g, 35.7 mmol) se agregaron a un matraz de 200 mL. Se agregó DMSO (15 mL), y la reacción se puso en agitación intensa en un baño de aceite a 100°C por 3h. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se agregó agua (~50 mL). La mezcla se agitó por 15 min, después se filtró a través de un fritado de medio para recolectar el sólido blancuzco, el cual se secó al vacío a 60°C por 2h para proporcionar el cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-lamino)ciclohexanol deseado (4.0438 g, 13.00 mmol, 87% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.88 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t, J4.38 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.52Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.97Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.97Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.45-3.64 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 2H), 1.45-1.76 (m, 7H). (ESI): m/z 311.3 $[M+1]^+$.

B. Cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo. cis-4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol (976.7 mg, 3.14 mmol), 3-aminobenzoato de etilo (734.9 mg, 4.45 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (268.0 mg,

0.293 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (489.5 mg, 0.846 mmol), y 2-metilpropan-2-ϕlato de potasio (352 mg, 3.14 mmol) se pesaron en un matraz de 25 mL. El matraz se tapó con un diafragma y se inundó con nitrógeno. Dioxano (4 mL) que ha sido recién desgasificado mediante 5 min de burbijeo de nitrógeno se agregó vía una jeringa, y la reacción se colocó en agitación intensa en un baño de aceite a 95°C. Después de 3h, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de celita usando THF, después se concentró. El producto crudo se volvió a disover en diclorometano/metanol y se aplicó a una columna Biotage. La cromatografía instantánea en metanol:diclorometano (0-7%) proprocionó el cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo deseado (0.719 g, 1.818 mmol, 57.9% de rendimiento). (ESI): m/z 396.2 $[M+1]^+$.

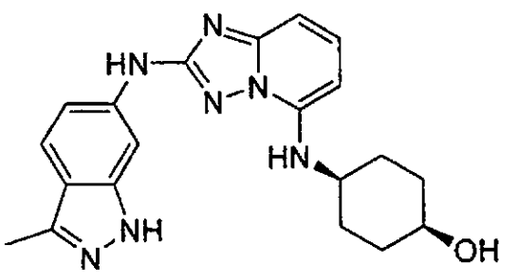
C. Ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico. Cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoato de etilo (0.719 g, 1.818 mmol) se trató con tetrahidrofurano (5 mL) y solución de hidróxido de sodio solución1.0M (2.5 mL, 2.5 mmol). La reacción se calentó a 60°C por 2h, en cuyo punto el analisis de LCMS mostró que quedaba material inicial. Se agregó etanol (2 mL), y el calentamiento se continuó por 2h adicionales. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y diclorometano, y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N. La capa acuosa se acidificó con solución de fosfato dihidrogeno de potasio al 10%, se extrajo con acetato de etilo, y la solución orgánica se secó con sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico (299.4 mg, 0.815 mmol, 44.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.83 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.21 (d, J=6.59 Hz, 1H), 7.41-7.67 (m, 4H), 6.86 (d, J=8.52Hz, 1H), 6.31(d, J=7.97Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.97Hz, 1H), 4.61(br s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 1.59-2.07 (m, 15H). (ESI): m/z368.5 $[M+1]^+$.

D. cis-3-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Ácido cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzoico (299.4 mg, 0.815 mmol) y clorhidrato de metilamina (357.6 mg, 5.30 mmol) se trataron con N,N-dimetilformamida (2 mL) en n frasco de centelleo de 20 mL. Se agregó diisopropiletilamina (0.9 mL, 5.15 mmol), seguida por O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (1.74 g, 4.58 mmol), y la reacción se sometió a agitación intensa en un bloque de aluminio a 50°C. Despuésde 1h la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó diluted con acetato de etilo y tetrahidrofurano, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La muestra se disolvió en una cantidad mínima de 1:1 DMSO:agua y se purificó mediante HPLC semipreparativa en fase invertida (0-100% acetonitrilo:agua con 0.1% TFA). El producto se aisló como la base libre mediante disolución en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, después filtracion y concentración para proporcionar cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-

ilamino)-N-metilbenzamida (77.7 mg, 0.204 mmol, 25.06% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.66 (s, 1H), 8.42 (d, J=4.40 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.69 Hz, 1H), 7.19-7.54 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.52Hz, 1H), 6.08-6.30 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.63 (d, J=7.69 Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.12Hz, 3H), 1.49-2.01 (m, 8H). (ESI): m/z 381.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 71: cis-4-(2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol

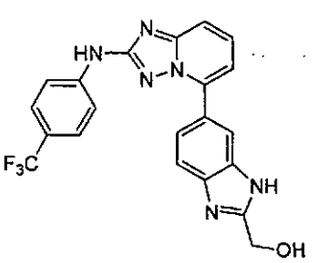


A. cis-4-(2-(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. Una mezcla desgasificada de cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (160 mg, 0.5 mmol), 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (13 8 mg, 0.50 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (46 mg, 0.05 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (57 mg, 0.1 mmol) y ter-butóxido de potasio (112 mg, 1.0 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-50% de acetato de etilo en éter de petróleo éter) para

dar cis-4-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmino)ciclohexanol (180 mg, 72% de rendimiento). MS (ESI): m/Z 508.2 $[M+1]^+$.

B. cis 4-(2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. Una mezcla de cis-4-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol -6-ilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmino)ciclohexanol (180 mg, 0.36 mmol) y solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó a 55°C durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa en fase invertida (17-43%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (80 mg, 60% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.06 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.78 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J_1=8.8 Hz, J_2=2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4hZ, 1H), 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.00 (m, 8H); MS (ESI): m/z 377.1 $[M+1]^+$.

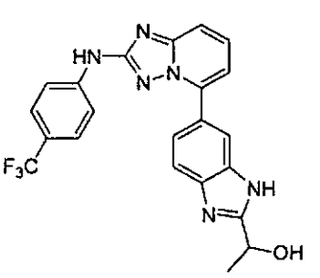
Ejemplo 72: (6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol



A. (6-(2-(4-Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-metranol. La 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamina)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina se sintetizó siguiendo un procedimiento analogo como el descrito por la 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina. Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (250 mg, 0.65 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (198 mg, 2.6 mmol) en ácido clorhídrico (4N, 30 mL) se sometió a reflujo por 3 días. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (20-50% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar (6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (65 mg, 23.6% de rendimiento) con solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.21(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (dd, J_1=8.4Hz, J_2=1.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73-7.60 (m, 4H), 7.31(d, J=6.0, 1H), 5.07 (s, 2H); MS (ESI): m/z 425.1[M+1]$^+$.

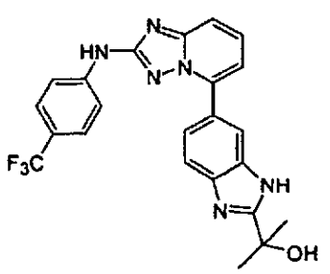
Ejemplo 73: 1-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



A. 1-(6-(2-(4-Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazol

[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol. La 4-(2-(4-trifluorometilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo como el descrito para la 4-(2-fenilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benceno-1,2-diamina. Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,s-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (700 mg, 1.82 mmol) y ácido 2-hidroxipropanoico (328 mg, 3.65 mmol) en ácido clorhídrico (4N, 30 mL) se sometió a reflujo por 48 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (20-50% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol (330 mg, 41.4% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.5 3 (s, 1H), 8.24 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (m, 3H), 5.42 (m, 1H), 1.78 (d, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 439.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 74: 2-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) propan-2-ol

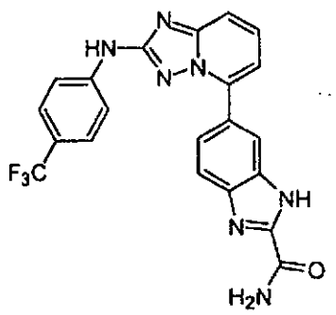


A. 1-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[qimidazol-2-il) etanona. Una mezcla de 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) etanol (200 mg, 0.457 mmol) y óxido de manganeso (IV) (398 mg, 4.57 mmol) en cloroformo (30 mL) se sometió a reflujo por 72h. Cantidad efectiva terapéuticamente mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanona (100 mg, 50.3% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.66 (s, 1H), 10.19 (s,1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.76-7.59 (m, 4H), 7.31(d, J=7.2Hz, 1H), 2.74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 437.1 $[M+1]^+$.

B. 2-(6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol. Una mezcla de 1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanona (100 mg, 0.23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se agitó a 0°C por 0.5 h. Después se agregaron lentamente bromuro de metilmagnesio (0.5 mL, 1.6 M en dietil éter) y metil litio (2.0 mL, 3.0 M en dietil éter), y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 2h, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó

mediante TLC preparativa para dar 2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol (28 mg, 26.9% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.81(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.23 (d, J=7.2Hz,13 ,1.74 (s, 6H); MS (ESI): m/z 453.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 75: 6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida



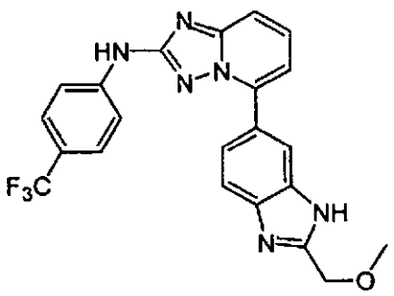
A. 5-(2-(Triclorometil)-1H-benzo[d]imidazoI-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (300 mg, 0.78 mmol) y tricloroacetato de metilo (165 mg, 0.94 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 3h. Se agregó agua (15 mL) se agregó a la mezcla, y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con agua, y se secó al vacío para dar 5-(2-(triclorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(380 mg, 95.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 3H), 7.74-7.59 (m, 4H), 7.30 (dd, J_1=7.2Hz, J_2=1.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 511.0 $[M+1]^+$.

B. 6-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonitrilo. Una solución de 5-(2-(triclorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (380 mg, 0.745 mmol) en solución metanolica de amoniaco (20 mL) se agitó a 0°C a la temperatura ambiente por 2h. El solvente se extrajo bajo presión reducida para dar 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[Aimidazol-2-carbonitrilo (300 mg, 96.1% de rendimiento). MS (ESI): m/z 420.1 $[M+1]^+$.

C. 6-(2-(4-Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida. Una mezcla de 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[dlimidazol-2-carbonitrilo (300 mg, 0.5 mmol), peróxido de hidrógeno (30%,1.0 mL) e hidróxido de sodio (40 mg, 1.0 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 3h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida pressure. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (35-65% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar 6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[dlimidazol-2-carboxamida (65 mg, 29.7% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (m, 5H), 7.73 (m, 4H), 7.29 (d,

J=7.2Hz, 1H); MS (ESI): m/z 438.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 76: 5-(2-(Metoximatil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

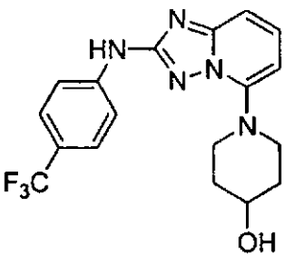


A. 5-(2-(Metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

La 5-(2-(Clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluoro metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para preparar la 5-(2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(150 mg, 0.339 mmol) y metanolato de sodio (55 mg, 1.02 mmol) en metanol (10 mL) se sometió a reflujo por 1h. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se vertió en agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (25-55% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar 5-(2-(metoximatil)-1H-benzo[dimidazol-6-il)-N-(4-(trifluoro metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (55 mg, 37% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con solución

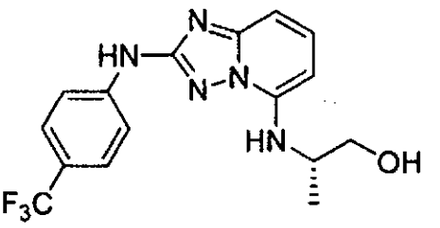
metanólica de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS (ESI): m/z 385.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 77: 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-4-ol



A. 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-4-ol. 5-Bromo-N-(4-(trifluoro metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.200 g, 0.549 mmol) y piperidin-4-ol (0.170 g, 1.680 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se agitó a 80°C por 20 h. La solución se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (8 mL) y el precipitado blancuzco resultante se recolectó y se lavó con agua (2 mL). El material se purificó usando cromatografía en columna instantánea de gel de silice (5-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto como un sólido blanco (0.152 g, 72% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.08 (s, 1H), 7.92 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.74Hz, 2H), 7.52 (t, J= 8.20 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 8.54Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.76Hz, 1H), 4.81(d, J= 4.20 Hz, 1H), 3.71-3.85 (m, 3H), 3.10 (t, J= 9.59 Hz, 2H), 1.97 (d, J=11.08 Hz, 2H), 1.59-1.74 (m, 2H). MS (ESI) m/z 378.2 [M+1]$^+$.

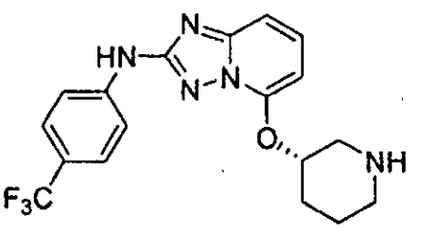
Ejemplo 78: (S)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-ilamino)propan-1-ol



A. (S)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol. 5-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.250 g, 0.700 mmol) se suspendió en (9-2-aminopropan-1-ol(3.0m L, 38.5 mmol) y se agitó a 110°C por 24h. La solución anaranjada se enfrió a la temperatura ambiente y se agregó a agua (20 mL) y se trituró. El precipitado blancuzco resultante se recolectó, se enjuagó con agua (20 mL) y se secó al vacío a 60°C por 12h, para dar el producto como un sólido blancuzco (0.210 g, 85% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-da) δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 8.02 (d, J= 8.58 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.72Hz, 2H), 7.55 (t, J= 8.28 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.41Hz, 1H), 6.28-6.38 (m, 2H), 5.13 (t, J= 5.29 Hz, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 1.37 (d, J= 6.46Hz, 3H). MS (ESI) m/z 352.2 $[M+1]^+$.

El (R)-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol se preparó siguiendo el mismo procedimiento, usando (R)-2-aminopropan-1-ol como el material inicial.

Ejemplo 79: (S)-5-(Piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluoro metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. (S)-3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-

iloxi)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución incolora transparente del (S)- 3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.262 g, 1.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10mL) se agregó hidruro de sodio (0.102gI2.52mmol, 60% en aceite mineral) lentamente, en porciones, a 0°C, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 h seguido por la adición de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.300g, 1.083mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar (S)-3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (0.273g, 63% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm) 7.74 (m, 1H), 7.40 (d, J= 8.69 Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.29 (d, J=13.42Hz, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.79-.1.92 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.33 (br s, 2H), 0.91(br s, 6H); MS (ESI) m/z 398.27 $[M+1]^+$.

B. (S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de (S)-3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.270g, 0.680mmol) en dioxano (10 mL) se agregó 4-(trifluorometil)anilina (0.219g, 1.359mmol),

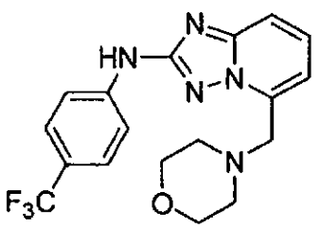
ter-butóxido de sodio (0.131g, 1.359mmol), (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.079g, 0.136mmol) y tris(dibecilidenoacetona)paladio (0.065g, 0.07 1mmol) a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1.5h. Tras la terminación de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para dar (S)- 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo (0.280g, 86% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm)10.19 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.19-7.27 (m, 1H), 6.70 (d, J= 7.86Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.21-1.40 (m, 4H), 0.82-0.99 (m, 6H); MS (ESI) m/z 478.48 $[M+1]^+$.

C. (S)-5-(Piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución naranja, transparente de (S)- 3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilox)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.275g,0.576mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la terminacion de la reacción como se indica por LCMS la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo

con de 0-15% amoniaco metabólico en cloroformo) y las fracciones deseadas se corrieron a través de una columna STRATA para obtener la base libre del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (99.8% puro, 0.176g, 81% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.87 (d, J= 8.49 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.54Hz, 2H), 7.57 (t, J= 8.32Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.69 Hz, 1H), 6.69 (d, J= 7.86Hz, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 3.20 (d, J=13.47Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.69 (dd, J= 7.98, 12.23 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 378.36 $[M+1]^+$.

La (R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se preparó siguiendo el mismo procedimiento, usando (S)-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de de ter-butilo como el material inicial.

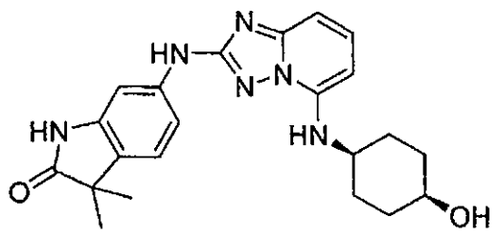
Ejemplo 80: 5-(Morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. 5-(Morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución/suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 0.8400 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (1mL), trifluoro(morfolinometil)borato de potasio (348 mg, 1.680 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24.3 mg,

0.042 mmol), acetato de paladio(II) (9.43 mg, 0.042 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (38 mg, 0.042 mmol), y carbonato de potasio (348 mg, 2.52 mmol) se agregaron bajo atmósfera inerte. Se burbijeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción por 5 min y después la reacción se calentó a 100°C por 3 horas. El progreso de la reaccion se verificó mediante el analisis de LCMS. Una vez que el material inicial se consumió la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de cartucho, y el solvente se removió al vacío. El crudo se re-disolvió en dimetil sulfóxido se purificó on HPLC semipreparativa (20-100% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna strata-X para extraer el ácido trifluoroacético, después el metanol se evaporó al vacío. El sólido se secó al vacío. 5-(Morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina (20.7 mg, 0.055 mmol, 6.53% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.91(d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.48-7.73 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.00 (s, 5H), 3.58-3.74 (m, 4H), 2.59 (d, J= 8.98 Hz, 4H). MS (ESI): m/z 378.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 81: cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



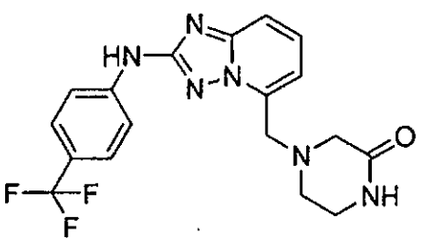
A. cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo

[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla desgasificada de cis-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (225 mg, 0.72 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (66 mg, 0.072 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (83 mg, 0.14 mmol), carbonato de cesio (476 mg, 1.45 mmol), y 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 0.72 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano) para dar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (156 mg, 42.8% de rendimiento). MS (ESI) m/z 507.3$[M+1]^+$.

B. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (156 mg, 0.31 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 15 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el producto crudo se purificó mediante una HPLC preparativa en fase invertida (17-43%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético,

durante 20 min) para dar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (80 mg, 64% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.69 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J_1=2.0Hz , J_2=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 1.90 (m, 8H), 1.29 (s, 6H); MS (ESI): m/z 407.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 82: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. 2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído. A una solución/suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (0.810 g, 2.268 mmol) en tetrahidrofurano (11.34 mL) (incolora) a -78°C se agregó gota a gota n-butil litio (1.905 mL, 4.76 mmol, solucion 2.5 M en hexanos). La mezcla de reacción se volvió amarilla brillante y se mantuvo a baja temperatura por 1h. Después se agregó N,N-dimetilformamida pura (0.369 mL, 4.76 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente a la temperatura ambiente. La reacción se después de 1h y se desactivó a 0°C con la adición de 1.5 mL de ácido acético y agua (20 mL). El producto crudo se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió después en metanol y el precipitado amarillo brillante resultante se separó de una

solución sobrenadante anaranjada. El sólido se secó bajo vacío a la temperatura ambiente. El 2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-5-carbaldehído (0.558 g, 1.822 mmol, 80% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 7.93-8.01 (m, 3H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 3H).

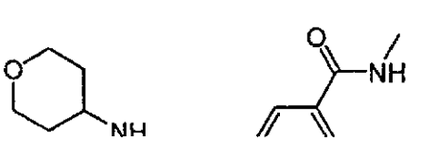
B. (2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridindil)metanol. A una suspensión de 2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0.2 g, 0.65 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (2.61mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.228 g, 1.077 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. Purification se efectuó mediante cromatografía en columna biotage usando 5-50% de acetato de etilo en hexanos. El (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.172 g, 0.558 mmol, 85% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco y se uso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.03Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.93 (d, 2H).

C. 5-(Bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.172 g, 0.558 mmol) en dioxano (1.006 mL) a 40°C

se agregó tribromuro de fósforo (0.053 mL, 0.558 mmol). La reacción se agitó a 40°C por 5 h. La reacción se desactivó mediante la adición de 20 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el crudo se extrajo con acetato de etilo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna biotage usando 10-60% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. La 5-(Bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-amina (0.180 g, 0.485 mmol, 87% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.31(s, 1H), 7.85-8.02 (m, 2H), 7.54-7.75 (m, 4H), 7.33 (d, J= 7.03Hz, 1H), 5.10 (s, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -59.83 ppm.

D. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una suspensión de 5-(bromometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina (0.075 g, 0.202 mmol) en acetonitrilo (2.021mL) se trató con piperazin-2-ona (0.061g, 0.606 mmol) y carbonato de epotasio (0.279 g, 2.021 mmol) y la reacción se calentó a 60°C por 20 min. El solvente se removió bajo presión reducida y el crudo se trituró en agua. El sólido resultante se recolectó mediante filtration, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche. La 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.075 g, 0.192 mmol, 95% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.89 (br s, 3H), 7.52-7.71 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.10-3.27 (m, 4H), 2.77 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 391.2 $[M+1]^+$.

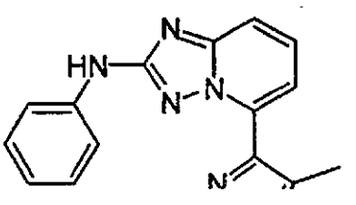
Ejemplo 83: N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-



[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

A. N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (104 mg 0.30 mmol), acetato de tetrahidropiran-4-ilamina (96.6 mg 0.6 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (35 mg, 0.06 mmol) y carbonato de cesio (390 mg, 1.2 mmol) en dioxano (3mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (27 mg 0.03 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 95°C con agitación bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla se desactivó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El solvente se extrajo al vacío y el residuo se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (20-50%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato (55 mg, 50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.81 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H),6.73 (d, J=8.8 Hz, 1H),3.97(dd, J_1=2.8Hz, J_2=10.8Hz, 2H),3.88(m, 1H); 3.53 (m,2H), 2.83 (s, 3H), 1.96 (d, J=12.8 Hz, 2H);1.83 (m, 2H); MS (ESI): d' 367.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 84: 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-2-amina



A. N-(6-(5-Etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin -2-il)pivalamida. N-Clorosuccinimida (2g, 0.015 mol) se agregó gota a gota a una solución de N-(6-((hidroxiimino)metil)piridin-2-il)pivalamida (3 g, 0.014 mmol) en dimetilformamida (40 mL), y la mezcla se calentó a 50°C por 1h, seguido por la adición de una mezcla de 1-etoxiprop-1-eno (5.8 g ,0.07 mol) y trietilamina (3.4 g, 0.035 mol) lentamente. La reacción mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche, se desactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) to de rendimiento N-(6-(5-etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)pivalmida (2 g, 46.8% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z 306.1 $[M+1]^+$.

B. 6-(4-Metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina. Una mezcla de N-(6-(5-etoxi-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il) pivalmida (1g, 3.3 mmol) y ácido sulfúrico (33 mg, 0.33) en tolueno se agitó a 100°C por 12h. La mezcla se enfrió, se basificó sobre carbónato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica combinada se secó

con sulfato de sodio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar 6-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (400 mg, 69.2% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.72(s, 1H), 7.47 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI): m/z 176.1 $[M+1]^+$.

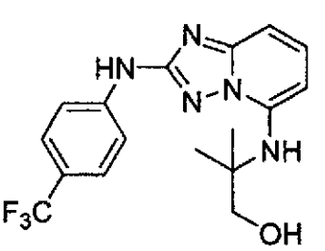
C. Intermediario A. Una solución de 6-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-amina (400 mg, 2.28 mmol) y O-carbonisotiocianatidato de etilo (300 mg, 2.28mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5h. El solvente se extrajo bajo presión reducida para dar el intermediario A como un sólido, el cual se uso directamente sin purificación adicional.

D. 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (800 mg, 11.42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (884 mg, 6.85 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1: 1,20 mL) se agregó el intermediario A (699 mg, 2.28 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h, y a 70°C durante toda la noche. Te volatiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar la 5-(4-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 51.0%) como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.78(s, 1H), 7.41(d, J=4.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J=4.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.85 (s, 3H); MS (ESI): m/z 216.1 $[M+1]^+$.

E. 5-(4-Metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-2-amina. Una mezcla desgasificada de 5-(4-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 1.16 mmol), yodo-benceno (23 8 mg, 1.16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (135 mg, 0.116 mmol) y ter-butóxido de sodio (135 mg, 1.38 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (105 mg, 0.116 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100°C bajo nitrógeno por 2h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante a HPLC preparativa en fase invertida (40-70%: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar 5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triolo[1,5-a]piridin-2-amina como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato con solución metanólica de clorhidrato como un sólido (92 mg, 27.2% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm) 9.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.73(m, 3H), 7.27 (m, 3H), 6.87 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.04 (s, 3H); MS (ESI): m/z 291.9 $[M+1]^+$.

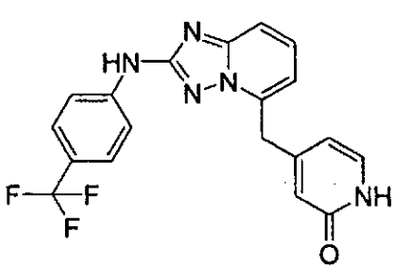
Ejemplo 85: 2-Metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol



A. 2-metil-2-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol. A una

solución/suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 0.8400 mmol) en dioxano (7 mL) se agregó, 2-amino-2-metilpropan-1-ol(74.9 mg, 0.840 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24.3 mg, 0.042 mmol), ter-butóxido de sodio (242 mg, 2.52 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (38 mg, 0.042 mmol) bajo nitrógeno, se burbujeó a través de la mezcla de reacción por 5 min y después se calentó a 100°C por 3 horas. El progreso de la reaccion se verificó mediante el analisis de LCMS. Una vez que el material inicial se consumió la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de cartucho, y el solvente se extrajo bajo vacío. El crudo se re-disolvió en dimetil sulfóxido, se purificó en una HPLC semi-preparativa (20-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna strata-X para extraer el ácido trifluoroacético, después el metanol se evaporó al vacío. El sólido se secó bajo vacíoa la temperatura ambiente. El 2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol (42 mg, 0.115 mmol,13.68% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.22 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.46-7.74 (m, 2H), 7.24 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 7.42Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.22 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -59.83 ppm. MS (ESI): m/z 366.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 86: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona



2-Metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol. La reacción se llevó a cabo en dos lotes del material inicial (0.3978 y 0.310 g) de acuerdo con el siguiendo procedimiento y se recombinaron para el desarrollo y la purificacion. Una suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.397 g, 1.111 mmol) en tetrahidrofurano seco (6.0 mL) se enfrió a -78°C. La mezcla se hizo reaccionar después n-butil litio (0.933 mL, 2.333 mmol, 2.5 M en hexanos). La reacción se agitó a baja temperatura por 1h. Una solución de 2-metoxiisonicotinaldehído (0.32 g, 2.333 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se agregó después gota a gota. La temperatura baja temperatura se mantuvo por 2h. Se verificó después de 30 min, la reacción había progresado a una mezcla del producto deseado contaminado con el material inicial des-haligenado. La reacción se desactivó con agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage usando el siguiendo gradient: 800 mL del gradiente 10-50% de acetato de etilo en hexanos, después 1.100 L a 50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilmino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.574 g, 1.382 mmol, 69.8% de rendimiento) se recolectó como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-

d_4) δ (ppm) 8.04 (d, J= 5.47Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.54 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 9.37Hz, 1H), 7.32 (d, J= 7.03Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, J4.47Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); MS (ESI): m/z 416.2 $[M+1]^+$.

5-(Cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluoro metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. La reacción se relizón en dos lotes del material inicial (0.250g y 0.324 g) de acuerdo con el siguiendo procedimiento. La mezcla cruda de las reacciones se recombinó y se uso en el paso posterior sin purificación o caracterizacion adicional. A una suspensión de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.324 g, 0.780 mmol) en cloroformo (3.90 mL) a 0°C se agregó gota a gota cloruro de tionilo (0.153 mL, 2.090 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 45 min, después a la temperatura ambiente durante toda la noche. Fueron necesarios cloruro de tionilo (0.05 mL) y tiempo de reaccon adicionales (5 h) para llevar la reacción a su terminación. La reacción se desactivó con agua y se neutralizó con carbonato de sodio. La 5-(Cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-trifluorometil) fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se obtuvo como un aceite amarillo no purificado o caracterizado adicionalmente. MS (ESI): m/z 434.2 $[M+1]^+$.

5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil) fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-(Cloro(2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.442 g, 1.019 mmol) se disolvió en ácido acético (3.90 mL) y se trató con polvo de zinc (0.333 g, 5.09 mmol). La mezcla se sometió a reflujo (117°C) por 1h, resultando en a conversion al producto

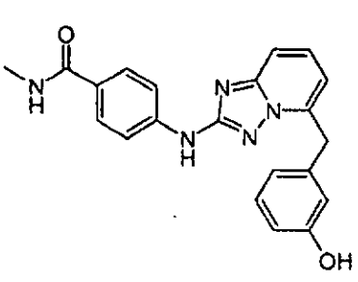
deseado con desmetilación adicional a 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona. Aunque el calentamiento se mantuvo por una total de 6h, la mezcla permaneció igual. El calentamiento se detuvo. La reacción se diluyó con agua y se neutralizó sobre carbónato de sodio. El producto se extrajo después en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. No se intentó la purificacion o la separacion. La 5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(fluorometil)fenil)-[1,2,4]t~iazolo[1,5-a] piridin-2-amina (0.307 g, 0.769 mmol, 75% de rendimiento) contaminada con 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona se used como tal en el paso final. MS (ESI): m/z 400.3,386.0 $[M+1]^+$.

4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona. La conversión se realizó en dos lotes (0.215 g y 0.092 g) que se recombinaron antes del desarrollo y la purificacion. A una suspensión de 5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.215 g, 0.538 mmol) en acetonitrilo (1.252 mL) se agregó cloruro de trimetilsililo (0.076 mL, 0.592 mmol) y yoduro de potasio (0.098 g, 0.592 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. El crudo reacción se desactivó con agua. Después de recombinar las mezclas de reaccion, el crudo se extrajo en acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. Después de re-suspender los extractos evaporados en acetato de etilo, se formo un sólido amarillo que se recolectó mediante

filtración y se lavó con metanol y agua. El producto se purificó adiconalmente mediante trituration en una mezcla 1:1 de dimetil sulfóxido y agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de metanol y agua y se secó durante toda la noche en un horno al vacío. La 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona (0.203 g, 0.527 mmol, 68.5% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.50 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.98 Hz, 2H), 7.54-7.66 (m, 4H), 7.32 (d, J= 7.42Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.56, 6.64Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 4.30 (s, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 60.09; m/z 386.1 $[M+1]^+$. Un lote más pequeño contaminado con el material inicial se purificó mediante HPLC semipreparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% ácido trifluoroacético), resultando en el aislamiento del producto deseado con 40% de rendimiento.

Alternativamente, el desarrollo puede ser odificado como sigue: después de la desactivación con agua, el acetonitrilo se extrajo al vacío permaneciendo aproximadamente 2/3 del volumen inicial. El ter-butil metil éter se agregó y la solución se lavó con tiosulfato de sodio. Los sólidos se extrajeron por filtración, se lavaron con agua, ter-butil metil éter. Metanol frío y acetonitrilo y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado con 77% de rendimiento.

Ejemplo 87: 4-(5-(3-Hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona. Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (1.17 g, 8 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 480 mg, 12 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 10 min., y a 45°C. Se agregó 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1.1g, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C bajo 1 atmósfera de oxígeno por 12h, se vertió en hielo-agua, y se extrajo con acetato de etilo por tres veces. Las orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona (780 mg, 5 8.6% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.38 (m, 2H),3.82 (s, 3H).

B. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol. Una mezcla de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanona (660 mg, 2 mmol), borohidruro de sodio (76 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agitó ala temperatura ambiente por 1h. Se agregó borohidruro de sodio adicional (76 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por otras 2h y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL), y la capa orgánica se lavó con agua, se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en

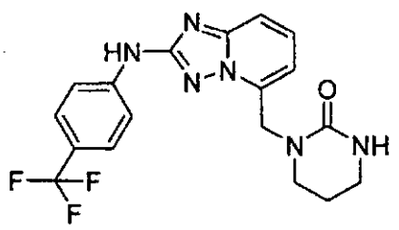
columna, en gel de sílice (eluyendo con diclorometano) para dar (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol (522 mg, 78.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.81 (m, 2H), 7.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.84 (dd, J_1=2.4Hz, J_2=8.0 Hz, 1H), 6.5 5 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.28 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

C. 2-Bromo-5-(3-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Una mezcla de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(3-metoxifenil)metanol (520 mg, 1.56 mmol) en una mezcla de trietilsilano (5 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a 80°C por 10 h. Cuando la TLC indicó que el material inicial se consumió, la mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se puirificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 30% de éter de petróleo en cloruro de dimetilo) para dar 2-bromo-5-(3-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (300 mg, 60.6% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.75 (m, 2H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

D. 4-(5-(3-Hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla desgasificada de 2-bromo-5-(3-metoxibencil)-[li2,4]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0.63 mmol), 4-amino-N-metilbenzamida (113 mg, 0.75 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (29 mg, 0.03 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (34 mg, 0.06 mmol), y ter-butóxido de potasio (154 mg, 1.26 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C, bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al

vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(5-(3-hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (80 mg, 32.6% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.95 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.27 (t, J 4. 0 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.4Hz, 3H); MS (ESI): m/z 373.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 88: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



A. 5-(Azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. (2-(4-(Trifluorometil)fenil amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (989.2 mg, 3.21 mmol) se trató con dioxano (6 mL), después difenilfosporil azida (1.40 mL, 6.48 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1.0 mL, 6.63 mmol). La reacción se agitó y se calentó ligeramente en un bloque de aluminio a 55°C por 1 min, hasta que todo el sólido sedisolvió, después se dejó agitándose a la temperatura ambiente. Después de 18h la reacción se diluyó con acetato de etilo, agua, y algo de solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto

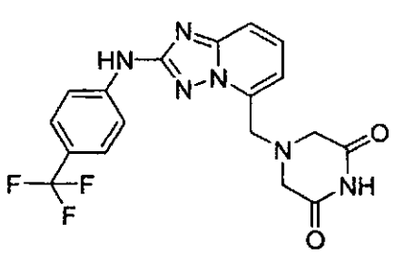
crudo se purificó mediante cromatografía instantánea a través de gel de sílice (eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano por seis volúmenes de la columna y después 6-8% por seis volúmenes de la columna) para proporcionar 5-(azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.5473 g, 1.642 mmol, 51.2% de rendimiento) como un sólido amarillo. (ESI): m/z 334.5 $[M+1]^+$.

B. 5-(Aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. La 5-(azidometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.5473 g, 1.642 mmol) se trató con tetrahidrofurano (10 mL) y agua (0.30 mL, 16.65 mmol). Se agregó trifenilfosfina (1.1966 g, 4.56 mmol) se agregó, y la reacción homogénea se calentó a 55°C. Después de 3h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y la capa acuosa se extrajo. La capa acuosa se hizo basuica después con solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo 4 veces con acetato de etilo:THF, y la solucion orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (303.1mg, 0.986 mmol, 60.1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.15 (s, 2H). (ESI): m/z 308.4 $[M+1]^+$.

C. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. 5-(Aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (109.1mg, 0.355 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL) y se agregó 1-cloro-3-

isocianatopropane (0.060 mL, 0.585 mmol). Después de 10 min el analisis de LCMS mostró un pico intenso para la urea, conteniendo aun el cloruro. Se agregó hidruro de sodio (21.0 mg, 0.831 mmol, 95%) a la suspensión suspensión lechosa, dando una mezcla espesa. Se agregó N,N-dimetilformamida (1mL) para ayudar a la solubilización. Se agregó otra porción de hidruro de sodio (25.1mg, 1.046 mmol), y la reacción se dejó agitándose a la temperatura ambiente por 20 h. La muestra se disolvió en agua y acetonitrilo usando ácido trifluoroacetico, y el material se purificó después mediante HPLC preparativa en fase invertida (20-100% de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA). El producto se aisló mediante disolución en acetato de etilo, lavando con solución saturada de bicarbonato de sodio, secando sobre sulfato de magnesio, después filtración y concentración para proporcionar 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (72.8 mg, 0.186 mmol, 52.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.21(s, 1H), 7.93 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.59-7.69 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.41 (t, J=8.66Hz, 2H), 3.22 (br s, 2H), 1.93 (t, 2H). (ESI): m/z 391.7 $[M+1]^+$.

Ejemplo 89: 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazino-2,6-diona



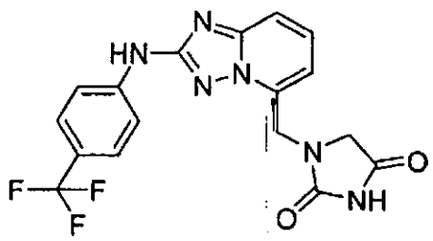
A. 2,2'-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilazanodiil)diacetato de

dimetilo. 5-(Aminometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (146.9 mg, 0.478 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2.5 mL). Se agregó diisopropiletilamina (0.50 mL, 2.86 mmol), y la reacción se enfrió a 0°C. se agregó después bromoacetato de metilo (0.15 mL, 1.628 mmol)en una porción, y se permitió que la reacción se calentara a la temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía instantánea a traves de gel de sílice en 2-3% amoniaco-metanol saturado en diclorometano para proporcionar 2,2'-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilazanediil)diacetato de dimetilo (189.1mg, 0.419 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.71 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.18 (d, J=6.64Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.71(s, 6H). (ESI): m/z 452.4 $[M+1]^+$.

B. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazino-2,6-diona. 2,2'-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilazanodiil)diacetato de dimetilo (116.9 mg, 0.259 mmol) se disolvió en formamida (4 mL, 0.259 mmol) en en un tubo a presion, el cual se tapo y se colocó en un baño de aceite a 120°C. Después de 18h la reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase invertida (0-100% acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético). El producto se aisló como la base libre diluyendo algo de las

fracciones con acetato de etilo, agua, y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazino-2,6-diona (10.4 mg, 0.026 mmol, 9.93% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.23 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.52-7.71 (m, 6H), 7.12 (d, J=6.25 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.56 (s, 4H). (ESI): m/z 405.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 90: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona



A. 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo. 2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (308.6 mg, 1.008 mmol), clorhidrato de aminoacetato de etilo (203.7 mg, 1.459 mmol), y acetato de potasio (128.1mg, 1.305 mmol) se pesaron en un frasco. Se agregó mMetanol (2 mL) y el frasco se calentó a 55°C por 2 min. Después se agregó tetrahidrofurano (2 mL) para ayudar en la disolución, y la reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se agregó a la reacción cianoborohidruro de sodio (83 mg, 1.321 mmol) provocando algo de evolución de gas. Despuésde 1h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se removió, y la capa acuosa se

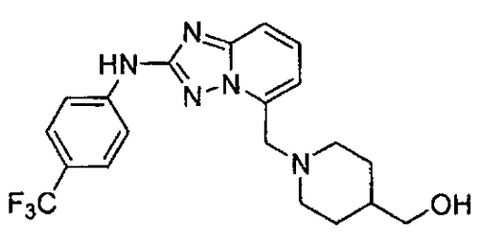
extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó a traves de gel de sílice para proporcionar el 2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo deseado (0.2696 g, 0.685 mmol, 68.0% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.73 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 6.96 (DD, J=5.47, 2.73Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.18(q, J=7.29Hz, 2H), 3.51 (s,2H), 1.26 (t, J=7.03Hz, 3H). (ESI): m/z 394.4 $[M+1]^+$.

B. 2-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo. 2-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetato de etilo (237.7 mg, 0.604 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1mL), y se agregó isocianatotrimetilsilano (0.12 mL, 0.903 mmol). Despuésde 18h, el analisis de LCMS mostró que quedaba algo del material inicial. Se agregó otra porción de isocianatotrimetilsilano (0.06 mL, 0.604 mmol). Después de 3h la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, usando algo de metanol y tetrahidrofurano para romper la emulsion. La solución orgánica se removió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (279.9 mg, 0.641 mmol,106% de rendimiento) como un sólido crudo que se llevó directamente a la siguiente reacción (ESI): m/z 437.5 $[M+1]^+$.

C. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo

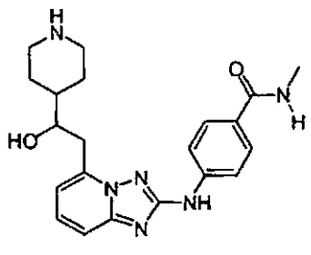
[1,5-a]piridindil)metil)imidazolidino-2,4-diona. 2-(1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (241.6 mg, 0.554 mmol) se disolvió en etanol (2 mL), y se agregó hidruro de sodio (49.5 mg, 2.063 mmol) para dar una solución amarilla. Ya que el material iniciual no se disuelve completamente, se agregó tetrahidrofurano (2 mL). Después de 3h, la reacción se desactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo, usando algo de metanol para romper la emulsión, y la capa acuodsa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó con suñfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido se re-disolvió en dimetilsulfóxido y acetonitrilo, y se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (20-100% acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético). El producto se aisló como la base libre mediante disolución en acetato de etilo acetato, lavando con solución saturada de bicarbonato de sodio, secando sobre sulfato de magnesio, después de filtration y concentración para proporcionar 1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidino-2,4-diona (32.2 mg, 0.082 mmol, 14.90% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.00 (s, 1H), 10.21(s, 1H), 7.92 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.56-7.69 (m, 4H), 7.09 (t, J=4.10 Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.08 (s, 2H). (ESI): m/z 391.1[M+1]$^+$.

Ejemplo 91: (1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol



A. (1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol. (2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.2 g, 0.649 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y trietilamina (0.271mL, 1.946 mmol). Después se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.101mL, 1.298 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente por 2h. Se agregó Piperidin-4-ilmetanol (0.224 g, 1.946 mmol) a la reacción y se agitó a la temperatura ambiente por 16h. La reacción se concentró y después se purificó mediante HPLC en fase invertida (10-70% acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambio iónico (Strata-XC) y se liberaron con amoniaco 2M en metanol. La solución se concentró y se trituró con 5% metanol en acetato de etilo para dar un sólido blanco, (0.086 g, 0.212 mmol, 32.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.58-7.69 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.09 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.45 (t, J=4.7Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.27 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.98 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.16 (t, J=10.9 Hz, 2H), 1.68 (d, J=11.7Hz, 2H), 1.39 (br s, 1H), 1.13-1.31 (m, 3H). MS (ESI) m/z 406.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 92: 4-(5-(2-Hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4] triazoIo[1,5-a] piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



A. 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo. Una mezcla de 6-metilpiridin-2-amina (5 g, 46 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (20 g, 92 mmol), trietilamina (9.3 g, 92 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina(280 mg, 2.3 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (3 g, 30% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

B. 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)acetil) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución agitada de 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (1g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (4.8 mL, 2.5 M) a -78°C, bajo nitrógeno, por 1h. Después que la adición estaba completa, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 1h, y se enfrió otra vez a -78°C. Se agregó gota a gota una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (1.6 g, 5.7 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) en la mezcla a -78°C, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó lentamente solución acuosa de cloruro de amonio se agregó, y

la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)acetil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (380 mg, 19% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 420.1 $[M+1]^+$.

C. 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(2-(6-(terbutoxicarbonilamino)piridin-2-il)acetil) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (380 mg, 0.9 mmol) y borohidruro de sodio (69 mg, 1.8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se sometió a reflujo por 0.5 h. Esta se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida para dar 4-(2-(6-(terbutoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (320 mg, 84% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 422.2 $[M+1]^+$.

D. 2-(6-Aminopiridin-2-il)-1-(piperidin-4-il)etanol. Una mezcla de 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (320 g,.0.76 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó por 2h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2-(6-amino-piridin-2-il)-1-piperidin-4-iletanol (160 mg, 95% de rendimiento) como un sólido.

E. 4-(2-(6-Aminopiridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-

lcarboxilato de ter-butilo. Una mezcla de metil 2-(6-aminopiridin-2-il)-1-(piperidin-4-il)etanol (160 mg, 0.72 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (158 mg, 0.72 mmol) y trietilamina (145 mg, 1.44 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (220 mg, 95% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 322.1 $[M+1]^+$.

F. 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (220 mg, 0.68 mmol) e isotiocianato de etoxicarbonilo (89 mg, 0.68 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. El solvente se removió para dar 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)-1-hidroxietil)-piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (309 mg, 99%) como un sólido blanco, el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

G. 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (236 mg, 3.4 mmol) y N,N-dietilisopropil-amina (263 mg, 2.0 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (20 mL, v/v, 1:1) se agregó 4-(2-(6-(3-

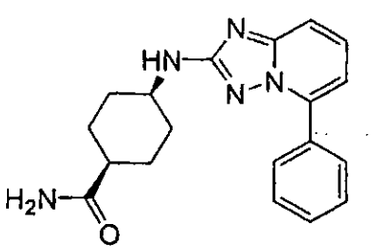
(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)1-idroxietil)-piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (3 09 mg, 0.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h y a 70°C por 5 h. Los volatiles se removieron bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida para dar 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 61% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 362.1 $[M+1]^+$.

H. 4-(1-Hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla desgasificada mezcla 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-hidroxietil) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (130 mg, 0.36 mmol), 4-yodo-N-metilbenzamida (113 mg, 0.43 mmol, tris(dibencilidenoacetona)dipalladio(0) (16 mg, 0.02 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21mg, 0.044 mmol) y carbonato de cesio (140 mg, 0.43 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C, bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparatoria en fase invertida (23-43% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar 4-(1-hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilto de ter-butilo como una sal

de ácido trifluoroacético (40 mg, de rendimiento19%). MS (ESI): m/z 495.1 $[M+1]^+$.

I. 4-(5-(2-Hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(1-hidroxi-2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (40 mg, 0.08 mmol) sal de ácido trifluoroacético en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 50 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (20 mg, 64% de rendimiento) como una sal de clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.97 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.48 (m,2H), 3.17 (m,2H), 3.06 (m,2H), 2.94 (s,3H) 2.23 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.13 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.73 (m, 2H); MS (ESI): m/z 394.9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 93: cis-4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida



A. 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo. Una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.500 g, 2.378 mmol) en 1,2-dicloroetano (9.51mL) a la temperatura ambiente se trató con 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0.607 g, 3.57

mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.00 g, 4.76 mmol) así como ácido acético (0.5 mL). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Como estaban presentes aun materiales iniciales sin reaccionar, se usaron reactivos adicionales y la agitación se continuó durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y se agitó por 5 min. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10-20% de acetato de etilo en hexanos). El 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (0.5 g, 1.372 mmol, 57.7% de rendimiento) se usó como una mezcla de diastereómeros en el paso posterior de hidrólisis. MS (ESI) m/z 365 $[M+1]^+$.

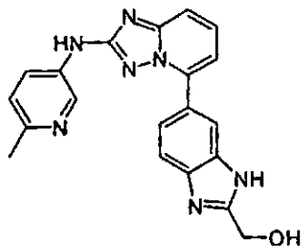
B. Ácido 4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin3-ilamino)ciclohexanocarboxilico. 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0.5 g, 1.372 mmol) se suspendió en una solución acuosa 3.0 M de HCl(10 mL) y se calentó a 60°C. Después de 2h, la reacción estaba completa y los solventes se removieron bajo presión reducida. El ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxilico crudo (0.462 g, 1.372 mmol) se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 337$[M+1]^+$.

C. Cis-4-(5-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida. A la temperatura ambiente, el ácido 4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclohexanocarboxilico (0.462 g, 1.372 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5.49 mL) y se trató con 4-metilmorfolina (0.208 g, 2.058 mmol), cloruro de amonio

(0.110 g, 2.058 mmol) y (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato(V) (0.910 g, 2.058 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida y el crudo se fraccionó entrea cetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo). La separación completa de los 2 estereoisomeros se efectuó mediante HPLC semipreparativa (10-50% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético durante 30 min, 3 inyecciones). Las fracciones correspondientes se recolectaron y se neutralizaron con una solución acuosa 1.75M de carbonato de potasio. El componente más polar se recolectó como un sólido, mediasnte filtración, después de la extracción del acetonitrilo bajo presión reducida. El sólido se lavó con agua hasta que el pH del lavado se volvió neutro. El material se aisló (0.015 g) como un sólido blanco (99.8% puro) asociado con el isómero cis con base en sus espectro de RMN de protones. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.95-7.99 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J= 8.7, 1.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J= 7.4, 1.3Hz, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 1H). El componente menos polar se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad dando 0.033 g del material asociado con el isómero trans (98.9%) con base en su espectro de RMN de protones. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.93-7.99

(m, 2H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.05 (dd, J= 7.3, 1.1Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 336 $[M+1]^+$.

Ejemplo 94: (6-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1Hbenzo[d]imidazol-2-il)metanol



A. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina. Una mezcla desgasificada de 2,5-dibromo-[1I2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2 g, 7.28 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.3 g, 8.74 mmol), carbonato de sodio (1.53 g, 14.4 mmol) y bicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (534 mg, 0.728 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (v/v, 3:1,28 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno, durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina (1.38 g, 57% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 333.8$[M+1]^+$.

B. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitroanilina (1.2 g,

3.6 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (1.96 g, 9 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (144 mg, 1.08 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo (1.4 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 433.8$[M+1]^+$.

C. 4-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo. Una solución desgasificada de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo (440 mg, 0.81 mmol), 6-metilpiridin-3-amina (105 mg, 0.93 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(O) (75 mg, 0.081 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-93-dimetilxanteno (92 mg, 0.162 mmol) y terbutóxido de potasio (198 mg, 1.62 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 110°C bajo nitrógeno, durante toda la noche. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (v/v, 1:1, 20 mL). Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo (310 mg, 77% de rendimiento). MS (ESI): m/z 462.1 $[M+1]^+$.

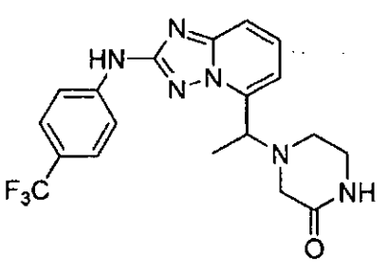
D. 5-(4-Amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-nitrofenilcarbamato de ter-butilo (310 mg, 0.67 mmol) en una solución metanólica de clorhidrato (20 mL, 2 M) se agitó a la temperatura ambiente hasta que la TLC mostró que el material inicial se consumió. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se basificó mediante adición de solución de bicarbonato de sodio a pH=8. La solución se extrajo con acetato de etilo por tres veces, y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporation bajo presión reducida, 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (190 mg, 75% de rendimiento) se obtuvo como un sólido. MS (ESI): m/z 362.1 $[M+1]^+$.

E. 4-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina. Una mezcla de 5-(4-amino-3-nitrofenil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (200 mg, 0.513 mmol), polvo de zinc (334 mg, 5.13 mmol) y cloruro de amonio (277 mg, 5.13 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (v/v, 1:1, 40 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo por tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (158 mg, 86% de rendimiento) como un sólido. MS

(EST): m/z 332.1 $[M+1]^+$.

F. (6-(2-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridind-il)-1Hbenzo[d]imidazol-2-il)metanol. Una mezcla de 4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benceno-1,2-diamina (158 mg, 0.48 mmol) y ácido hidroxiacetico (145 mg, 1.92 mmol) en ácido clorhídrico 4N (30 mL) se sometió a reflujo por 24h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (eluyendo con 7-37% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar (6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (116 mg, 65% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 9.24 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.26 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.71(s, 3H); MS (ESI): m/z 372.1$[M+1]^+$.

Ejemplo 95: 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona



A. 1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridindil)etanol. Una suspensión de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.0 g, 2.80 mmol) en tetrahidrofurano (14 mL) se enfrió a-

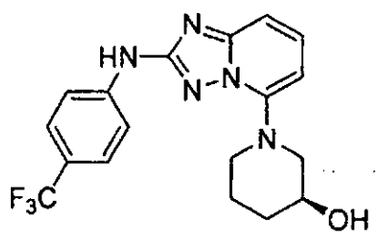
78°C y se agregó gota a gota n-butil litio en hexanos (2.352 mL, 5.88 mmol), bajo nitrógeno. La mezcla de reacción café rojiza se agitó por 1h a -78°C y se agregó acetaldehído puro (0.123g, 0.16 mL, 2.80 mmol) a la reacción, a -78°C, bajo nitrógeno. El baño de hielo seco se removió y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiente y se agitó por 1h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción, como se indica por LCMS la mezcla de reacción se desactivó usando ácido acético (1.5 mL) en agua (20 mL), se vertió en agua/salmuera, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos para dar 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol como un sólido un sólido color de ante (0.384 g, 43% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.21(s, 1H), 7.90 (d, J= 8.49 Hz, 2H), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.15 (d, J= 7.17Hz, 1H), 5.84 (d, J= 4.59 Hz, 1H), 5.33 (quin, J= 5.87Hz, 1H), 1.54 (d, 3H), 10.21 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.49 Hz, 2H), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.15 (d, J= 7.17Hz, 1H), 5.84 (d, J= 4.59 Hz, 1H), 5.33 (quin, J= 5.87Hz, 1H), 1.54 (d, 3H); MS (ESI) m/z 323.29[M+1]$^+$.

B. 5-(1-Bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de 1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol (0.374 g, 1.160 mmol) en dioxano (20 mL), se agregó tribromuro de fósforo (0.328 mL, 3.48 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C por 22h. Tras

la terminación de la reacción, como se indica por LCMS la suspensión se enfrió a la temperatura ambiente se vertió cuidadosamente en solución de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 5-(1-bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como un sólido amarillo brillante (0.407g, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm) 10.30 (s, 1H), 7.95 (d, J= 8.78 Hz, 2H), 7.62-7.73 (m, 4H), 7.39 (dd, J=1.76, 6.93Hz, 1H), 5.94 (q, J= 6.98 Hz, 1H), 2.21 (d, 3H); MS (ESI) m/z 385/387$[M]^+$ y $[M+2]^+$.

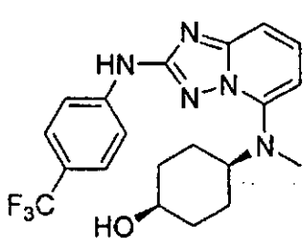
C. 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona. Una suspensión amarilla de 5-(1-bromoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.150g, 0.3 89mmol), piperazin-2-ona (0.117g, 1.168mmol) y carbonato de potasio (0.538 g, 3.89 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a 60°C por 2h bajo nitrógeno. Tras la terminación de la reacción como se indica por LC/MS la mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo que se trató con agua (8 mL) y se sometió a sonificación. El precipitado amarillo pálido resultante se recolectó, se enjuagó con agua (2 mL) y se secó para dar el compuesto del título (96.8% puro, 0.135g, 86% de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.20 (s, 1H), 7.91(d, J= 8.39 Hz, 2H), 7.81(br s, 1H), 7.54-7.69 (m, 4H), 7.15 (d, J= 7.13Hz, 1H), 4.57 (q, J= 6.36Hz, 1H), 3.02-3.26 (m, 4H), 2.68 (br s, 2H), 1.47 (d, 3H); MS (ESI) m/z 405.39$[M+1]^+$.

Ejemplo 96: (S)-1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol



A. (S)-1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol. 5-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.250 g, 0.700 mmol) y clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (0.193 g, 1.400 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL), se trataron con diisopropiletilamina (0.403 mL, 2.310 mmol) y se agitó a 80°C por 2 días. La solución café solución se fraccionó entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó y se concentró para dar un aceite café que se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). El ácido trifluoroacético se removió usando a un cartucho Strata para dar el producto como un sólido blanco (0.077 g, 29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.08 (s, 1H), 7.93 (d, J= 8.54Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.64Hz, 2H), 7.52 (dd, J= 7.81, 8.54Hz, 1H), 7.16 (dd, J= 0.93, 8.64Hz, 1H), 6.47 (dd, J=0.95, 7.78 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.69 Hz, 1H), 3.96 (dd, J= 3.64, 11.88 Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.74 (dd, J= 9.05, 11.01Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.35-1.48 (m, 1H). MS (ESI) m/z 378.2 $[M+1]^+$.

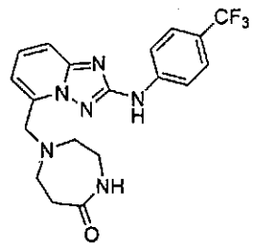
Ejemplo 97: cis-4-(Metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol



A. cis-4-(Metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol. A una solución/suspensión de cis-4-(2-(4-(trifluorometil)-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)-ciclohexanol (70 mg, 0.179 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó hidruro de sodio (14.31mg, 0.358 mmol). La reacción se agitó por 10 minutos después se agregó yodometano (0.012 mL, 0.197 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche después esta se verificó mediante LCIMS. Además del producto deseado, se observó un producto secundario a mediante-el producto (cis-N^5-(4-metoxiciclohexil)-N^5-metil-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina). La reacción se filtró a través de un filtro de cartucho, y el crudo se purificó on HPLC Dionax (30-70% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 35 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna strata-X para extraer el ácido trifluoroacético, después se evaporó el metanol al vacío. El sólido se secó al vacío a la temperatura ambiente. cis-4-(Metil(2-(4-(trifluorometil)fenilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol (10 mg, 0.025 mmol,13.8% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.90 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.20 Hz, 1H), 6.76 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 6.24 (t, J= 9.18Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.61(br s, 1H), 3.35 (br s, 4H), 3.15 (br s, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.78-1.98 (m, 3H), 1.42-1.78 (m,

6H); MS (ESI): m/z 406.2[M+1]$^+$.

Ejemplo 98: 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona

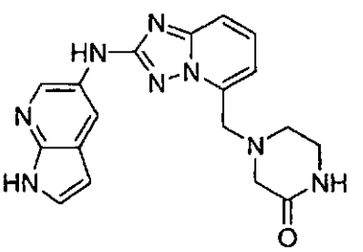


A. Metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometiI)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil. Una suspensión de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)metanol (150 mg, 0.487 mmol), en dicloroetano (3 mL) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0.113 mL, 1.460 mmol), y trietilamina (0.203 mL, 1.460 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitándose por una hora y se monitoreó mediante TLC. Tras el consumo del material inicial, el solvente se extrajo al vacío y el metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo (188 mg, 0.487 mmol, 100% de rendimiento) se uso para el siguiente paso sin purificación.

B. 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona. Una suspensión de metanosulfonato de (2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilo (125 mg, 0.324 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.5 mL) se agregó, 1,4-diazepan-5-ona (73.9 mg, 0.647 mmol) seguido por carbonato de potasio (334.65 mg, 2.425 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C por tres horas y se verificó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 20

min). 1-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona (96.5 mg, 0.239 mmol, 73.8% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.91 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.47-7.76 (m, 6H), 7.14 (d, J= 7.03Hz, 1H), 3.98-4.24 (m, 2H), 3.14-3.26 (m, 3H), 2.68-2.80 (m, 5H). MS (ESI): m/z 420.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 99: 4-((2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.2 g, 10.33 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (5.27 mL, 22.72 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0.126 g, 1.033 mmol), y acetonitrilo (5 mL) se calentaron a 60°C por 1h. La reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para dar N,N-di-terbutoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3 g, 7.26 mmol, 70.3% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.87-7.95 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 1.42 (s,18H); MS (ESI) m/z 415.2 $[M+2]^+$.

B. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-vinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.66 g, 4.02

mmol), tributil(vinil)estanano (2.55 g, 8.03 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.368 g, 0.402 mmol), tri-o-tolilfosfina (0.245 g, 0.803 mmol), trietilamina (1.680 mL, 12.05 mmol), y N,N-dimetilformamida (6 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 50 mL con una barra de agitación. La atmósfera en el frasco se extrajo y se reemplazo con nitrógeno gas tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80°C bajo nitrógeno por 45 min. La mezcla negra resultante se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (5-100% de acetato de etilo en hexano) para dar N,N-di-terbutoxicarbonil-5-vinil-[172,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina impura como un sólido amarillo el cual se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 361.2 $[M+1]^+$.

C. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A tetróxido de osmio (2.5% en ter-butanol) (1.209 mL, 0.092 mmol) se agregó una mezcla agitada de N,N-di-ter-butoxicarbonil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.66 g, 4.61 mmol) y peryodato de sodio (2.364 g, 11.05 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), ter-butanol (15 mL), y agua (15 mL). La mezcla resultante se tapo y se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente por 3.5 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y agua y se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol (15 mL) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó borohidruro de sodio (0.261g, 6.91 mmol) y la mezcla resultante se agitó

a 0°C bajo nitrógeno por 25 min. La mayoría del solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (10-90% de acetato de etilo en hexano) para dar N,N-di-ter-butoxicarbonil-5-hidroximatil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.65 6 g, 1.800 mmol, 39% de rendimiento) como a incolora foam-solid. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.74-7.82 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.41 (s, 18H); MS (ESI) m/z 225 $[M+1]^+$.

D. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-((3-oxopiperazinil)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Anhídrido metanosulfonico (0.374 g, 2.147 mmol) se agregó a una solución agitada de N,N-di-ter-butoxicarbonil-5-hidroximatil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.652 g, 1.789 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.935 mL, 5.37 mmol) en diclorometano (15 mL). La solución amarilla clara resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 30 min y después se agregó piperazin-2-ona (0.269 g, 2.68 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 50°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno por 5.5 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (0-10% de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0.764 g, 1.711 mmol, 96% de rendimiento) como una espuma-sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.71-7.83 (m, 3H), 7.31 (dd, J=1.37, 6.83Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.74 (t, J= 5.47Hz, 2H), 1.40 (s,18H); MS (ESI) m/z 447.3 $[M+1]^+$.

E. 4-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil) piperazin-2-ona. Ácido trifluoroacético (2.55 mL, 33.1 mmol) se agregó a una solución agitada de N,N-di-terbutoxicarbonil-

5-((3-oxopiperazinil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.740 g, 1.657 mmol) en diclorometano (18.5 mL). La solución resultante se tapó y se agitó a la temperatura ambiente por 23h. La mayoría del solvente del solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se cargó en dos columnas de intercambio iónico Strata X-C de 5 g de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con acetonitrilo, agua, acetonitrilo, metanol, y después 10% hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el de hidróxido de amonio al 10% en eluyente de metanol. El hidróxido de amonio al 10% en metanol eluyente de ambas corridas se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.406 g, 1.649 mmol, 97%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.82 (br s, 1H), 7.43 (dd, J= 7.42, 8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.71 (t, 2H); MS (ESI) m/z 2 47.3 $[M+1]^+$.

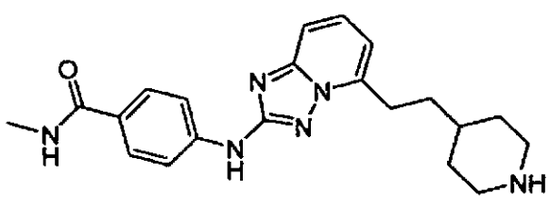
F. 4-((2-(1-Tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.019 g, 0.020 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.023 g, 0.041 mmol) en 1,4-dioxano (1.25 mL) se agregó to 5-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.086 g, 0.244 mmol), 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pipermin-2-ona (0.050 g, 0.203 mmol), y carbonato de cesio (0.265 g, 0.812 mmol) en 1 frasco de un dracma con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 2h 20 min. La mezcla resultante se

diluyó con acetonitrilo, se filtró, se purificó usando HPLC semi-preparativa en fase invertida (10-70% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 34 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de intercambio ionico Strata X-C de Fenomenex. Te la columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.062 g, 0.116 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, J= 7.81Hz, 2H), 7.77-7.88 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.42 (d, J= 7.81Hz, 2H), 7.10 (d, J= 7.03Hz, 1H), 6.82 (d, J= 3.90 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.13-3.27 (m, 4H), 2.77 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 517.1 $[M+1]^+$.

G. 4-((2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Hidruro de sodio (0.027 g, 1.I42 mmol) se agregó a una solución agitada mezcla de 4-((2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.059 g, 0.114 mmol) y metilamina (1.142 mL, 2.284 mmol, solución 2M en tetrahidrofurano) en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla turbia resultante se calentó a 40°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno por 2h, después a 55°C por 18h, después a 70°C por 5h. Segas metanol (1mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (1mL) para mejorar la solubilidad del material inicial. La mezcla turbia resultante se calentó a 70°C bajo

un condenmsador de reflujo, bajo nitrógeno por 1 h. La solución amarilla clara resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se agregó ácido trifluoroacético (0.088 mL, 1.142 mmol) se. La mayoría del solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol, se filtró, y se purificó usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (5-40% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 34 min). Las fracciones que contenian el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.019 g, 0.052 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.42 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, J= 2.34Hz, 1H), 8.42 (d, J= 2.34Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 7.40 (t, J= 2.73hZ, 1H), 7.06 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.78 (t, 2H); MS (ESI) m/z 363.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 100: N-Metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]tri~olo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida



A. 4-(2-(6-(Ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfoniloxi)etil)piperidino-1-carboxilato de ter

butilo. A una solución de 4-(2-(6-(terbutoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-hidroxietil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (400 mg, 0.95 mmol) y trietilamina (191mg, 1.9 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (130 mg, 1.14 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 min. Se agregó agua con hielo (10 mL), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron bajo presión reducida para dar 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfoniloxi)-etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (420 mg, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 5 00.3 $[M+1]^+$.

B. 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución agitada de hidruro de sodio (51mg, 1.26 mmol) en isopropanol (10 mL) se agregó gota a gota una solución de ter-butil4-(2-(6-(terbutoxicarbonilamino)piridin-2-il)-1-(metilsulfoniloxi)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (420 mg, 0.84 mmol) en isopropanol(10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de la agitación por 30 min a 0°C, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron para dar 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 88% de rendimiento) como

un aceite. MS (ESI): m/z 404.1 $[M+1]^+$.

C. 4-(2-(6-(Ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(2-(6-(terbutoxicarbonilamino)piridin-2-il)vinil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 0.74 mmol) y paladio sobre carbón activado (10% p/p, 50 mg) en metanol (5 mL) se sometió a hidrogenación bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 83% de rendimiento). MS (ESI): m/z 406.0 $[M+1]^+$.

D. 6-(2-(Piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina. Una solución de 4-(2-(6-(ter-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg,.0.61 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó por 2h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 6-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina la cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

E. 4-(2-(6-Aminopiridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 6-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-amina (126 mg, 0.61 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (132 mg, 0.61 mmol), y trietilamina (123 mg, 1.22 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(2-(6-

aminopiridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 80% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.33 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.38 (s, 1H), 1.08 (m, 2H).

F. 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 0.49 mmol) y carbonisotiocianatidato de O-etilo (64 mg, 0.49 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se se evaporó para dar 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (213 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

G. 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de N,N-dietilisopropilamina (189 mg, 1.4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (169 mg, 2.4 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (10 mL, 1:1) se agregó 4-(2-(6-(3-(etoxicarbonil)tioureido)piridin-2-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (213 mg, 0.49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h, y a 70°C por 5 h. Los volatiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron bajo presión reducida para dar 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 88% de rendimiento) como

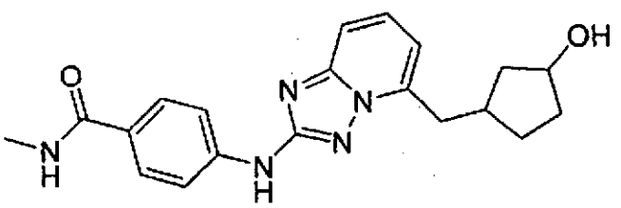
un sólido. MS (ESI): m/z 346.0 [M+1]+.

H. 4-(2-(2-(4-(Metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla desgasificada de 4-(2-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (120 mg, 0.36 mmol), 4-yodo-N-metilbenzamida (113 mg, 0.43 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0.02 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21mg, 0.044 mmol) y carbonato de cesio (87 mg, 0.72 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (50-72% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar 4-(2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 35% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 479.0 $[M+1]^+$.

I. N-Metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida. Una solución de 4-(2-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 0.12 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 5 mL) se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se lavó con etil éter para dar N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino) benzamida (23 mg,

48% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.81 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.98 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.15 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI): m/z 3 79.2[M+1]$^+$.

Ejemplo 101: 4-(5-((3-Hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triol0[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida



A. 6-((3-oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo. A una solución agitada de 6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (1.25 g, 6.01 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (6.00 mL, 2.5 M) a -78°C bajo nitrógeno por 1h. Después que la adición estaba completa, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 1h, y se enfri a -78°C. Una solución de ciclopent-2-enona (591mg, 7.21 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó gota a gota a la mezcla a -78°C, y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se agregó lentamente solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-((3-oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de

ter-butilo (750 mg, 43% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.78 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.77 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

B. 6-((3-Hidroxiciclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo. Una mezcla de 6-((3-oxociclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (700 mg, 2.41 mmol) y borohidruro de sodio (183 mg, 4.83 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se sometió a reflujo por 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida para dar 6-((3-hidroxiciclopentil)metil)piridin-2-ilcarbarbamato de ter-butilo (580 mg, 82% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.78 (dd, J_1=2.4Hz, J_2=7.2Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (m, 1H).

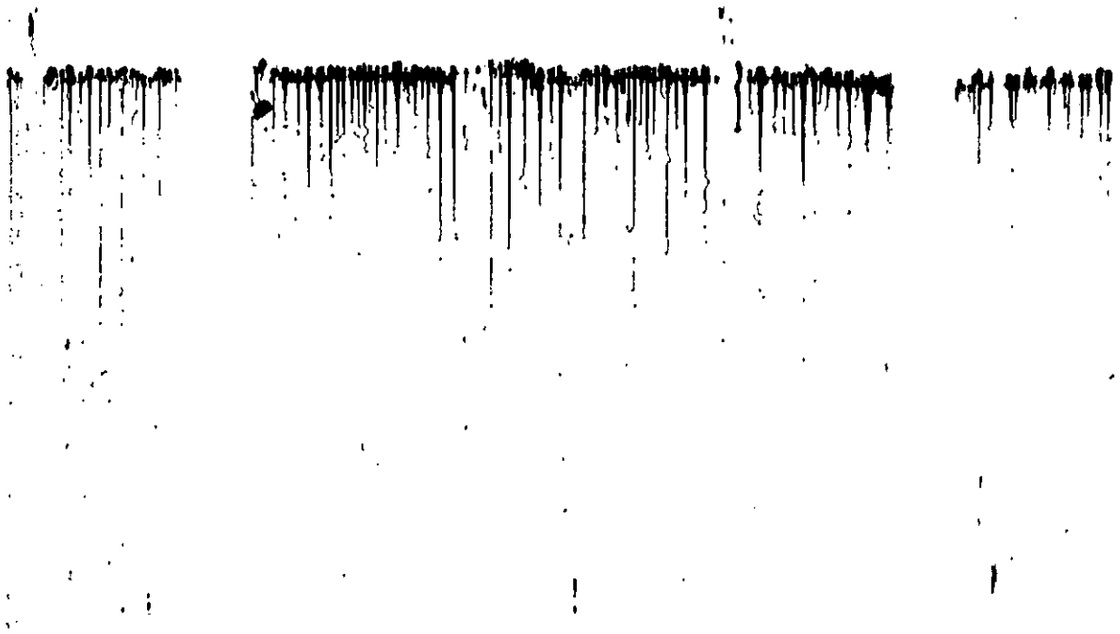
C. 3-((6-Aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol. Una solución de 6-((3-hidroxiciclopentil)metil)piridin-2-ilcarbamate de ter-butilo (570 mg, 1.95 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (2 M, 10 mL) se agitó por 2h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-((6-aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol (350 mg, 93% de rendimiento) como un aceite.

D. Intermediario A. Una mezcla de 3-((6-aminopiridin-2-il)metil)ciclopentanol (3 50 mg, 1.82 mmol) y carbonisotiocianatidato de O-etilo (263 mg, 2.00 mmol) en

dioxano (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 5 h. El solvente se extrajo bajo presión reducida para dar el intermediario A (500 mg), el cual se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

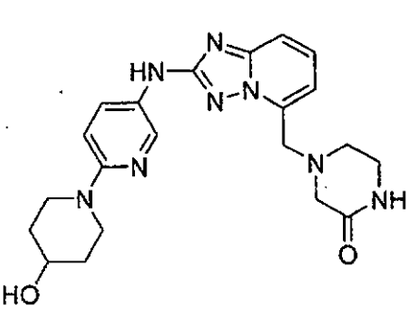
E. 3-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol. A una solución de N,N-dietilisopropilamina (704 mg, 5.46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (628 mg, 9.1 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (10 mL, 1:1) se agregó el intermediario A (500 mg), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2h y a 70°C por 5 h. Te volatiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron bajo presión reducida para dar 3-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol (300 mg, 71% de rendimiento por los dos pasos) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.52 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.33-3.05 (m, 2H), 2.85-2.56 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 1H).

F. 4-(5-((3-Hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. Una mezcla desgasificada de 3-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclopentanol (280 mg, 1.2 mmol), 4-yodo-N-metilbenzamida (473 mg, 1.81 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (110 mg, 0.12 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-99-dimetilxanteno (140 mg, 0.24 mmol) y carbonato de cesio (784 mg, 2.41 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100°C, bajo nitrógeno por 5 h. La mezcla de



reacción se desactivó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparatoria en fase invertida (eluyendo con 44-74% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 20 min.) para dar 4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-etilbenzamida como una sal de ácido trifluoroacético. Después de la cromatografía de super fluido quiral, preparatoria (eluyendo con CO_2 supercrítico:alcohol isopropílico 55:45 a 50 mL/min, columna AD 250mm*20mm, 10um) se obtuvieron dos diastereomeros: diastereómero 1(20 mg, como sal de clorhidrato): ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.82 (m, 4H), 7.57 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.20 (m, 1H); MS (ESI): m/z 366.1$[M+1]^+$; diastereómero 2 (15 mg, como una sal de clorhidrato): ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.10 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.41-4.22 (m, 1H), 3.41-3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.49 (m, 1H); MS (EST): m/z 3 66.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 102: 4-((2-(6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol.

Una mezcla agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.504 g, 1.820 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento bajo nitrógeno hasta que la mayoría de los sólidos se disolvió. La mezcla amarilla clara resultante se enfrió con un baño de hielo seco-acetona, bajo nitrógeno. Se agregó gota a gota n-butillitio (1.194 mL, 1.911 mmol, 1.6 M en hexano) lentamente, vía una jeringa. Durante la adición la reacción se volvió más oscura y amarilla oscura y después se volvió de color rojo-cafe. Después de 10 min se agregó N,N-dimetilformamida (1.410 mL, 18.20 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 15 min. se agregó agua (5 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente por 15 min. La mezcla roja-café resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, se agitó en un embudo de separación, y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (0-15% metanol en diclorometano) para dar un sólido rojo-café impuro. MS (ESI) m/z 257.9$[M]^+$, 259.7$[M+2]^+$. Una mezcla agitada del 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído impuro (0.233 g, 1.031 mmol) en etanol (12 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que todos los sólidos se disolvieron se habían disuelto. La

solución resultante se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó borohidruro de sodio (0.047 g, 1.237 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0°C, bajo nitrógeno, por 30 min. La mezcla anaranjada resultante orange mezcla se purificó usando cromatografía instantánea en fase invertida (Biotage) (10-100% acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.092 g, 0.403 mmol, 22% de rendimiento a través de los dos pasos) como un sólido blanco con algunas impurezas amarillas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.70-7.85 (m, 2H), 7.28 (d, J= 7.03Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.90 (s, 2H); MS (ESI) m/z 228.0 $[M]^+$, 229.9$[M+2]^+$.

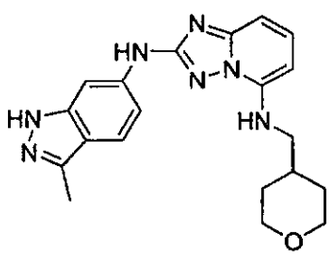
B. 4-((2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil) piperazin-2-ona.. Anhídrido metanosulfonico (0.083 g, 0.479 mmol) se agregó a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.095 g, 0.417 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.218 mL, 1.250 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.5 mL). La solución amarilla clara resultante solución se tapó y se agitó a la temperatura ambiente. Después de 40 min se agregó más anhídrido metanosulfonico (18 mg, 0.103 mmol). La solución amarilla clara resultante se tapó y se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. adicionales. Se agregó piperazin-2-ona (0.092 g, 0.916 mmol) y la solución amarilla transparente resultante se selló y se agitó a 50 °C por 3.5 h. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (0-15% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0.121g, 0.390 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido

blanco con algunas impurezas amarillas, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.84 (br s, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H); MS (ESI) m/z 310.0$[M]^+$, 311.8 $[M+2]^+$.

C. 4-((2-(6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipalladio(0) (0.035 g, 0.038 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.044 g, 0.075 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que la mayoría de los sólidos se había disuelto y después se agregó a 6-(4-(ter-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (0.122 g, 0.396 mmol), 4-((2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.117 g, 0.377 mmol), y carbonato de cesio triturado finamente (0.504 g, 1.547 mmol) en un recipiente sellado con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 3.5 h. Mientras estaba aun caliente, la mezcla verde resultante se diluyó con dimetil sulfóxido y metanol, se filtró, y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recuperó en dimetil sulfóxido caliente y metanol, se filtró, y se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de

hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C. Se agregó HCl 6M en agua (0.206 mL, 1.239 mmol) a una mezcla agitada de los sólidos anteriores en etanol (10 mL) a 40°C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 40°C bajo un condensador de reflujo, bajo nitrógeno, por 30 min y después a 50°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno por 2.5 h. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente. Se recolectaron los sólidos finos mediante filtración al vacío a través de un filtro de pipeta, se lavaron con metanol, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado (0.132 g, 0.288 mmol, 97% de rendimiento como la sal de clorhidrato) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y D_2O) δ (ppm) 8.52 (d, J=2.73Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 2.73, 10.15 Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.41 (d, J= 9.76Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.37, 6.83Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (dt, J=4.25, 8.30 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.22-3.41 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H); MS (ESI) m/z 423.3[M+1]$^+$.

Ejemplo 103: N^6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-((-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina



A. N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-l)metil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2,5-diamina. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.00 g, 4.69 mmol), carbonato de potasio (1.362 g, 9.86 mmol), y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (1.081g, 9.39 mmol) se combinaron en un recipiente sellable

con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno gaseoso para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 120°C por 18h. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla resultante se tapó se agitó. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua y dietil éter, y se secaron bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (1.079 g, 4.36 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.26 (t, J= 8.39 Hz, 1H), 6.44-6.57 (m, 2H), 6.00 (d, J=7.81Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (dd, J= 2.73, 11.32Hz, 2H), 3.25 (td, J=1.95,11.52Hz, 2H), 3.18 (t, J= 6.64Hz, 2H), 1.82-1.98 (m, 1H), 1.61 (dd, J=1.76,12.69 Hz, 2H), 1.15-1.30 (m, 2H); MS (ESI) m/z 248.3 $[M+1]^+$.

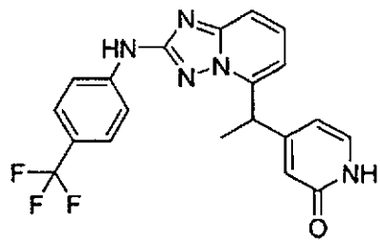
B. N^2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.074 g, 0.081 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.094 g, 0.162 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que la mayoría de los sólidos se habian disuelto y después se ageregó a 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol (0.295 g, 0.809 mmol), N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina (0.200 g, 0.809 mmol), y carbonato de cesio triturado finamente (1.080 g, 3.32 mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 3.5 h. La mezcla verde resultante se enfrió a la temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL) con agitación vigorosa. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al

vacío y se lavaron perfectamente con agua. Los sólidos se recuperaron en dimetil sulfóxido y metanol. La mezcla resultante se calentó con una pistola de calentamiento y después se filtró rápidamente. El filtrado se tapó y se dejó reposar a la temperatura ambiente por 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con metanol y dietil éter, y se secaron bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.345 g, 0.649 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.12 (s, 1H), 8.95 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.78 (d, J= 8.20 Hz, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.49 (t, J= 8.20 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 6.82 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 6.20-6.31 (m,2H), 3.76 (dd, J=3.32, 11.13Hz, 2H),3.29(t, J=6.25 Hz, 2H),3.18 (t, J=10.93Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87-2.03 (m, J=4.30, 7.36, 7.36, 7.36, 7.36,11.16Hz, 1H), 1.73 (d, J=12.49 Hz, 2H), 1.28 (qd, 2H); MS (ESI) m/z 532.2[M+1]$^+$.

C. N^2-(3-metill-1H-indazol-6-il)-N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina. Hidruro de sodio (0.081g, 3.36 mmol) se agregó a una solución agitada de 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) y metanol (12 mL) en a recipiente sellable. Después de 2 min se agregó N^2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-2,5-diamina (0.325 g, 0.611 mmol). Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 70°C por 15.5 h. Se agregó ácido clorhídrico 6M en agua (0.611mL, 3.67 mmol) para neutralizar la base. La mezcla resultante se filtró se purificó usando HPLC preparatoria en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de

ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una Columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío para dar el producto deseado (0.204 g, 0.536 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)12.23 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.98 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 8.39 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=1.76,8.79 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 7.81Hz, 1H), 6.61(t, J= 6.44Hz, 1H), 6.20 (d, J= 7.42Hz, 1H), 3.87(dd, J=2.73, 11.32Hz, 2H), 3.20-3.39 (m, 4H), 2.42 (s, 3H) 1.89-2.04 (m, J=4.10, 7.33, 7.33, 7.33, 7.33, 11.09 Hz, 1H), 1.59-1.73 (m, 2H), 1.29 (qd, J= 4.49,12.30 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 378.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 104: 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona



A. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil) fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona. Una mezcla agitada de 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.53 g, 4.28 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento bajo nitrógeno hasta que todos los

sólidos se disolvieron. La solución roja transparente resultante se enfrió con un bañi de hielo seco en acetona bajo nitrógeno. Se agregó lentamente, n-butillitio (5.76 mL, 9.21 mmol, 1.6 M en hexano) gota a gota vía una jeringa. Durante la adición la reacción se volvió de color negro. Después de 40 min se agregó N,2-dimetoxi-N-metilisonicotinamida (4.61mL, 9.21 mmol, 2 M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 15 min. Después de 30 min a 0°C, se agregó agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente por 15 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente, se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (10-100% acetato de etilo acetato en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio a ~10 mL de acetato de etilo. Se agregó hexano (10 mL) se agregó. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado (0.864 g, 2.090 mmol, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 8.43 (d, J= 5.47Hz, 1H), 7.93 (dd, J= 0.98, 8.79 Hz, 1H), 7.77 (dd, J= 7.42, 8.98 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.31 (dd, J=1.37, 5.27Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.23 (s, 3F); MS (ESI) m/z 414.2 $[M+1]^{+}$.

B. 1-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-(2-(4-(trifluorometil)-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol.

Bromuro de metilmagnesio (1.390 mL, 4.17 mmol, solución 3M en dietil éter) se agregó gota a gota a una solución agitada de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanona (0.431g, 1.043 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se volvió instantáneamente de color rojo tras la adición del bromuro de metilmagnesio pero después se volvió de un color más amarillo. La mezcla resultante se agitó a 0°C bajo nitrógeno por 50 min. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano se purificó usando cromatografia instantánea (Biotage) (20-90% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (0.417 g, 0.971 mmol, 93% de rendimiento) como una espuma-sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.01 (s, 1H), 8.06 (d, J= 5.47Hz, 1H), 7.74 (dd, J= 7.42, 8.59 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.17, 8.98 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.47 (dd, J=1.17, 7.42Hz, 1H), 6.94 (d, J= 0.78 Hz, 1H), 6.86(dd, J=1.56, 5.47Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s ,3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.20 (s, 3F); MS (ESI) m/z 430.3 $[M+1]^+$.

C. 5-(1-(2-Metoxipiridin-4-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

1-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-

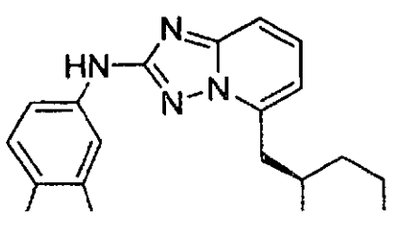
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanol (0.348 g, 0.810 mmol), anhídrido metanosulfonico (0.353 g, 2.026 mmol), NN-diisopropiletilamina (0.565 mL, 3.24 mmol), y NN-dimetilformamida (9 mL) se combinaron en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno gaseoso para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 24h. Se agregó un exceso muy grande tanto de anhídrido metanosulfonico y N,N-diisopropiletilamina con el fin de llevar la reacción a su terminación. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por otra hora. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y agua, se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (20-80% acetato de etilo en hexano) para dar un sólido marrón impuro. MS (ESI) m/z 412.0$[M+1]^+$. Los sólidos marrones se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (3 mL) con agitación, a la temperatura ambiente y después se diluyeron con etanol (3 mL). Se conectó una combinación de colectores de vacío/nitrógeno/hidrógeno. La atmósfera del matraz se extrajo y se reemplazó con nitrógeno tres veces. Se agregó paladio (10 % en peso sobre carbón activado) (0.122 g, 0.115 mmol) y la atmósfera en el matraz se removió y se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un globo de hidrógeno a la temperatura ambiente por 2.5 h. La atmósfera

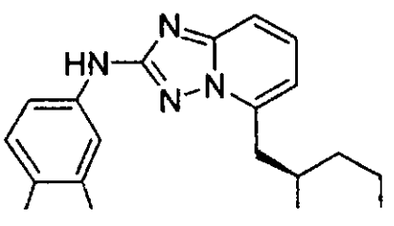
en el matraz se removió y se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un globo de hidrógeno a 50°C por 1.5 h. La atmósfera en el matraz se extrajo y se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un globo de hidrógeno a 60°C por 27h. La mezcla negra resultante se filtró a través de Celita y se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (30-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 35 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío, para dar el producto deseado (0.172 g, 0.416 mmol, 51% de rendimiento a través de dos pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.08 (s, 1H), 8.08 (d, J= 4.69 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, J=7.42, 8.98 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.16 (d, J= 7.03Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.37, 5.27Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.84 (q, J= 7.03Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.72 (d, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.10 (s, 3F); MS (ESI) m/z 414.4 $[M+1]^+$.

D. 4-(1-(2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona. Clorotrimetilsilano (0.110 mL, 0.871 mmol) y después yoduro de potasio (0.145 g, 0.871 mmol) se agregaron a una solución agitada de 5-(1-(2-metoxipiridin-4-il)etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

(0.144 g, 0.348 mmol) en acetonitrilo (8 mL). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 60°C bajo a condensador de reflujo bajo nitrógeno por 14h. La solución amarilla resultante se enfrió a la temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL) con agitación vigorosa. Los sólidos se recolectaron se mediante filtración al vacío y se lavaron cuidadosamente con agua y dietil éter. Los sólidos se disolvieron en DMSO y acetonitrilo, se filtró, se purificaron usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (0.089 g, 0.223 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)11.46 (br s, 1H), 10.11(s, 1H), 7.80 (d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.54-7.71 (m, 4H), 7.30 (d, J= 6.64Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.64Hz, 1H), 6.24 (d, J=1.56Hz, 1H), 6.10 (dd, J=1.76,6.83Hz, 1H), 4.65 (q, J=7.03Hz, 1H), 1.67 (d, J= 7.03Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.01 (s, 3F); MS (ESI) m/z 400.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 105: trans-4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol y cis-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol





A. 4-((2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil) ciclohexil2,2,2-trifluoroacetato. Una solución de ter-butildimetil(4-metilenciclohexiloxi)silano (0.640 g, 2.83 mmol) en (1S,5S)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano (5.65 mL, 2.83 mmol, 0.5 N en tetrahidrofurano) se sometió a reflujo por 3h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió después a la temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano (0.734 g, 0.899 mmol), carbonato de potasio (0.391g, 2.83 mmol) y N,N-di-ter-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.062 g, 2.57 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 3h. La reacción se desactivó con agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage (0-30% de acetato de etilo en hexanos). Los 2 productos diastereoméricos aparecieron como manchas casi resueltas. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo claro se obtuvo que no se caracterizó adicionalmente. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (0.75 mL, 9.73 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h. El solvente se extrajo bajo

presión reducida y el compuesto se neutralizó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía de Biotage usando un gradiente rápido a 100% de acetato de etilo. 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexil2,2,2-trifluoroacetato (0.045 g, 0.131 mmol, 27.2% de rendimiento) se recolectó como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.37-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 2.95 (dd, J= 7.03, 11.71Hz, 2H), 2.14 (ddd, J=3.51, 7.42, 10.93Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.33-1.51 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 1H); MS (ESI) m/z 342.9$[M+1]^+$.

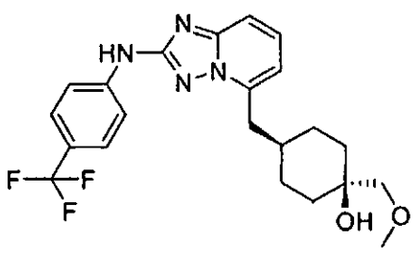
B. 1-(2-Fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)etanona. La reacción se corrió en dos lotes. Las mezclas de reacción se desactivaronpor separado después se combinaron para la extracción y la purificación. A una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexilo (0.045 g, 0.131 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.015 g, 0.026 mmol), ter-butóxido de sodio (0.025 g, 0.263 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.013 g, 0.014 mmol) en dioxano (2.63 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (0.057 g, 0.263 mmol). La mezcla de reacción (café oscura) se agitó a 90°C por 2h. Las reacciones se desactivaron con agua (10 mL), se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos

(anaranjados) se separaron lentamente de la emulsión verde. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna biotage usando 10-100% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. 1-(2-Fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)etanona (0.060 g, 60% de rendimiento) se aisló como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 383.2 $[M+1]^+$.

C. **trans-4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol y cis-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol.** 1-(2-Fluoro-4-(5-((4-hidroxiciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)-etanona (0.06 g, 0.157 mmol) se disolvió en etanol (1.0 mL) y se trató con monohidrato de hidrazina (3 mL, 96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 48 h. El calentamiento se detuvo y se agregó agua resultando en la formación de un precipitado blanco que se agitó todo el día. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Los 2 diastereómeros se volvieron a disolver. Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron usando una columna de intercambio de resina STRATA. La asignación de la estereoquímica se hizo con base en el espectro de ^1H RMN. trans-4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)-ciclohexanol (0.006 g) : ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

(ppm)12.33 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 6.64Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.39 (br s, 1H), 2.99 (d, J= 7.03Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.82 (br s, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.01-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z 377.2 $[M+1]^+$. cis-4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol (0.013 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.31 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.23 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.90 (d, J=6.25 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.04 (d, J= 6.25 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 4H); MS (ESI) m/z 377.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 106: cis-1-(Metoximatil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol



A. 5-(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. Una solución de 8-metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1.770 g, 11.48 mmol) en (1S,5S)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano (22.40 mL, 11.20 mmol, solución 0.5N en tetrahidrofurano) se calentó a la temperatura de reflujo por 3h bajo una atmósfera de nitrógeno. A la temperatura ambiente, se agregaron 5-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(1.0 g, 2.80 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con

diclorometano (0.800 g, 0.980 mmol), carbonato de potasio (1.548 g, 11.20 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL). La reacción se calentó después 90°C durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporacion del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage (5-50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad. La 5-(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.9 g, 2.081 mmol, 74.3% de rendimiento) se obtuvo como un aceite café que se solidifica a la temperatura ambiente (contaminada con aproximadamente 50% de N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como se estima por LCMS). MS (ESI) m/z 433.5 $[M+1]^+$.

B. 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanona. Una solución de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.6 g, 1.387 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con a solución acuosa 6.0N de ácido clorhídrico (5 mL, 30.0 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo por 24h. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos. La 4-((2-(4-(Trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanona (0.29 g, 0.747 mmol, 53.8% de rendimiento) se aisló como un aceite

amarillo claro que se convirtió en una espuma al vacío. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H),7.93 (d, J=8.20Hz,2H), 7.65 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.50-7.6 (m, 2H), 6.99 (d, J=6.64Hz, 1H), 3.13 (d, J= 7.42Hz, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.57 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 389.4 $[M+1]^+$.

C. cis-5-(1-Oxaspiro[2.5]octan-6-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

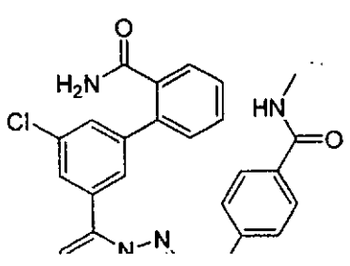
A o una suspensión de hidruro de sodio (0.011g, 0.275 mmol) en dimetil sulfóxido (2.75 mL) se agregó como un sólido y en una porción, yoduro de trimetilsulfoxonio (0.091g, 0.413 mmol). Después de 1h, se agregó gota a gota 4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanona (0.107 g, 0.275 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (2.75 mL). La reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se solidificó al vacío y se usó sin purificación en el siguiente paso. Alternativamente, este puede ser purificadomediante cromatografía en columna de fase normal usando 5-75% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas, combinadas y evaporadas a sequedad, dieron cis-5-(1-oxaspiro[2.5]octan-6-ilmetil)-N-(4-(tril)fenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina como un sólido blanco con más de 80% de rendimiento. (estereoquímica basada en el mecanismo, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.92 (d, J= 8.20 Hz, 3H), 7.63 (d, J= 8.20 Hz, 3H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.98 (d, J= 6.25 Hz, 1H), 3.07 (d, J= 7.42Hz, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.67 (d,

J=12.10 Hz, 2H), 1.29-1.47 (m, 2H), 1.19 (d, J=14.06Hz, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.03; MS (ESI) m/z 403.5 $[M+1]^+$.

D. cis-1-(Metoximatil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenil amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol.

cis-5-(1-Oxaspiro[2.5]octan-6-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil) fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se suspendió en metanol(5 mL), se hizo reaccionar con una solución acuosa 6N de fosfato de potasio hidróxido (0.092 mL, 0.551 mmol) y se calentó a 40°C durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de 0.1mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, 30 min, 2 inyecciones). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se neutralizaron con una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio. Se precipitó un sólido blanco se recolectó y se secó al vacío. cis-1-(Metoximatil)-4-((2-(4-(trifluorometiino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil) ciclohexanol (0.041g, 0.094 mmol, 34.3% de rendimiento) se recolectó como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.91(d, J= 8.59 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.43-7.58 (m, 2H), 6.94 (d, J= 6.25 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.00 (d, J= 7.03Hz, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.19-1.56 (m, 8H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)-60.04; MS (ESI) m/' 435.5$[M+1]^+$.

Ejemplo 107: 3'-Cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil) fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida



A. 4-(5-(3-Cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada solución de ácido 3-cloro-5-hidroxifenilboronico (258 mg, 1.5 mmol), 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-Nmetilbenzamida (345 mg, 1.0 mmol), fosfato de potasio acuoso (2M, 1mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (115 mg, 0.1 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno por 4h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro sodio sulfate, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(5-(3-cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (130 mg, 33% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.33 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.67 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.45 (d, J=4.4Hz, 3H).

B. Trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilo. A una mezcla de 4-(5-(3-cloro-5-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (120 mg, 0.30 mmol), trietilamina (303 mg, 1.0 mmol) en

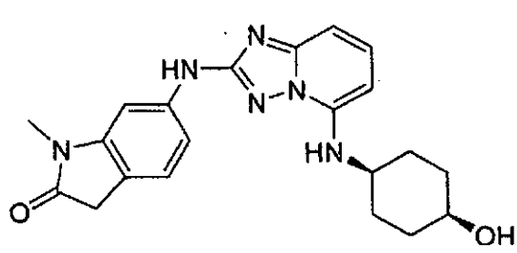
tetrahidrofurano (5 mL) se agregó gota a gota anhidriro trifluorometanosulfonico (168 mg, 0.6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 4h, y se concentró, y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil (120 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.78 (m, 7H), 7.67 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H); 7.01(s, 1H), 2.80 (d, J=4.0 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 525.9$[M+1]^+$.

C. 4-(5-(5-Cloro-2'-cianobifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida. A una solución desgasificada de ácido 2-cianofenilboronico (50 mg, 0.34 mmol), trifluorometanosulfonato de 3-cloro-5-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilo (120 mg, 0.23 mmol), carbonato de sodio acuoso (2 M, 1mL) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (17 mg, 0.023 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno por 3h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5-

50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(5-(5-cloro-2'-cianobifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (80 mg, 72% de rendimiento). MS (ESI):m/z 479.1 $[M+1]^+$.

D. 3'-Cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida. A una solución de 4-(5-(5-cloro-2'-cianobifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (80 mg, 0.16 mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio (1mL, 2 M) en dimetil sulfóxido (5 mL) se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno (1mL, 30%) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó mediante una HPLC preparativa en fase invertida (eluyendo con 20-55%: de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min.) para dar 3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a una sal de clorhidrato (20 mg, 25% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4): δ (ppm) 8.25 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.06 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J_1 =1.2Hz, J_2=8.8 Hz, 4H), 7.63 (mi5 H), 2.80 (s, 3H); MS (ESI): m/z 497.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 108: cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona



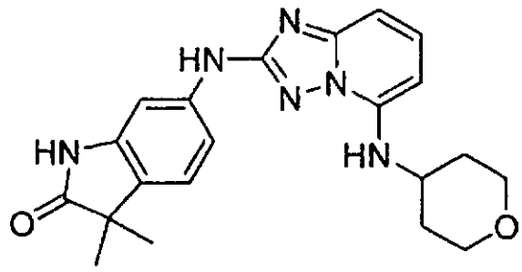
A. cis-4-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46.9 mmol), clorhidrato de cis-4-aminociclohexanol (21.3 5 g, 141 mmol) y carbonato de potasio (25.9 g, 188 mmol) se agregaron a un matraz sellable de 200 mL. Se agregó DMSO (150 mL), y la reacción se puso en agitación vigorosamente en un baño de aceite a 120°C por 16h. Se agregaron más cis-4-aminociclohexanolClorhidrato (1.068 g, 7.04 mmol) y carbonato de potasio (otrros 1.5 equivalentes) se y la reacción se calentó a 120°C por 18hr. La reacción se filtró, se acidificó to pH=6, se purificó usando HPLC preparatoria en fase invertida (3-30% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el acetonitrilo se removió en un evaporador rotatorio para dar cis-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol como la sal de ácido trifluoroacético, como un aceite transparente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de eintercambio iónico Strata X-C, de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. El producto se separó con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (8.5 g, 34.4 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido café. ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm) 7.27 (t, J=7.81Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.04 (d, J=7.81Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.77 (d, J=8.20 Hz, 1H), 4.48 (d, J=3.12Hz, 1H), 3.72 (d, J=3.51Hz, 1H), 3.56 (dd, J=8.00, 3.71Hz, 1H), 1.53-1.84 (m, 8H); MS (ESI): m/z 248.3 $[M+1]^+$.

B. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona. Una solución desgasificada de 6-bromo-1-metilindolino-2,3-diona (720 mg, 3 mmol), cis-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol (494mg, 2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (290 mg, 0.3 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (308 mg, 0.6 mmol), y carbonato de cesio (1.14 g, 3.5 mmol) en dioxano (70 mL) se calentó a 100°C, bajo nitrógeno, por 2h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea en gel de sílice (eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolino-2,3-diona cruda como un sólido amarillo. El intermediario crudo se disolvió en hidrato de hidrazina (85% aqueous. solución, 10 mL), y la mezcla se agitó a 140°C por 1.5 h. Cuando la mezcla de reacción se volvió incolora, la solución se enfrió a la temperatura ambiente temperatura, se vertió en agua (200 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración, y se purificó mediante una HPLC preparatoria en fase invertida (45-65% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

ilamino)-1-metilindolin-2-one como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato con una solución metanólica de clorhidrato (140 mg, 16.6% de rendimiento, dos pasos). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.87 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.88 (d, J=8.0, 1H), 6.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.00 (m, 8H); MS (ESI): m/z : 393.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109: 3,3-Dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. 2-Bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-amina. 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridie(511.1mg, 1.846 mmol), tetrahidro-2Hpiran-4-amina (626 mg, 6.19 mmol), se agregaron a una matraz de 200 mL. Se agregó DMSO (2 mL), y la reacción se puso en agitación intensa en un baño de aceitye a 100°C por 4h. Después de 4h el analisis de LC/MS mostró una proporción 2: del producto a material inicial. Se agregó otra porción de tetrahidro-2H-piran-4-amina (205.8 mg, 2.035 mmol), y la temperatura se bajó a 80°C por 16h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua con solución satiurada de bicarbonato de sodio. El material se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con 0-4% metanol en diclorometano para dar 2-bromo-

N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0.5066 g, 1.705 mmol, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.47 (t, J=8.39 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.11(d, J=7.81Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.42Hz, 1H), 4.07 (dt, J=11.81, 3.47Hz, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H), 3.56 (td, J=11.62, 2.15 Hz, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H). (ESI): m/z 297.4 $[M+1]^+$.

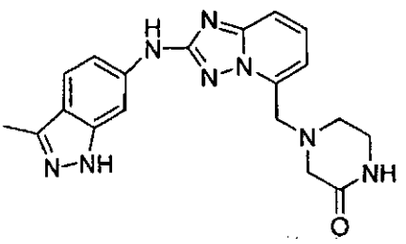
B. 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.099 g, 0.109 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.126 g, 0.217 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que estuvo muy caliente y después se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.150 g, 0.543 mmol), 2-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0.161g, 0.543 mmol) y carbonato de potasio finamente divida (0.308 g, 2.226 mmol) en un recipiente sellable, con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 4h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con DMSO caliente y se filtró a través de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con DMSO caliente. El el filtrado se diluyó con metanol se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (10-80% de acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron

con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el acetonitrilo se extrajo en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se secaron bajo alto vacío para dar te el producto deseado (0.148 g, 0.300 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.63 (s, 1H), 8.47 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.27 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.29 (d, J= 7.81Hz, 1H), 6.07 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.73-3.87 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 2.01(dd, J= 2.34,12.49 Hz, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.32 (s, 6H); MS (ESI) m/z 493.2[M+1]$^+$.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una solución agitada de 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino) indolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.117 g, 0.238 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a 110°C, bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno, por 2.5 h. La mezcla resultante se diluyó con DMSO, se filtró, se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (5-50% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de eintercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, 5% de hidróxido de amonio en metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en 50% de metanol en diclorometano. El producto se separó con el eluyente de hidróxido de amonio y se concentró

en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 50°C para dar el producto deseado (0.072 g, 0.183 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.26 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.41 (t, J= 8.20 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, J=1.95, 8.20 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=1.17, 8.59 Hz, 1H), 6.28 (d, J= 7.42Hz, 1H), 6.09 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=2.54, 8.00 Hz, 2H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.48 (td, J=1.95, 11.71Hz, 2H), 1.98 (dd, J=1.95, 12.49 Hz, 2H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.22 (s, 6H); MS (ESI) m/z 393.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 110: 4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. 2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilatode metilo. Una solución de carbonisotiocianatidato de O-etilo (2.229 mL, 19.72 mmol) en dioxano (100 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó 6-aminopicolinato de metilo (3 g, 19.72 mmol) en porciones pequeñas y después se agitó por 1h hasta que el analisis de LCMS mostró se formó que el intermediario de tiourea. Se agregó trietilamina (2.75 mL, 19.72 mmol) a la reacción seguido por clorhidrato de hidroxilamina (1.370 g, 19.72 mmol). La reacción se calentó a 100°C por 16h. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó en una columna de gel de sílice (0-50% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones del producto se

concentraron y después se trituraron con 50% de acetato de etilo en hexanos y después se filtraron para dar 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1.13 g, 5.88 mmol, 29.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.56-7.65 (m, 1H), 7.51(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI) m/z 193.1 [M+1]+.

B. 2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo. 6-Bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol (0.66 g, 1.807 mmol), 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo (0.382 g, 1.988 mmol), carbonato de cesio (1.766 g, 5.42 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.105 g, 0.181 mmol), tris(dibecilidenoacetona)paladio(0) (0.083 g, 0.090 mmol), y dioxano (20 mL) se calentaron a 90°C bajo nitrógeno por 2h. La reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos seguido por 0-20% metanol en acetato de etilo). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron en éter para dar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (0.66 g, 77% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.35 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz,2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.63-7.68 (m,2H), 7.37 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.0 (3s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z 477.5 $[M+1]^+$.

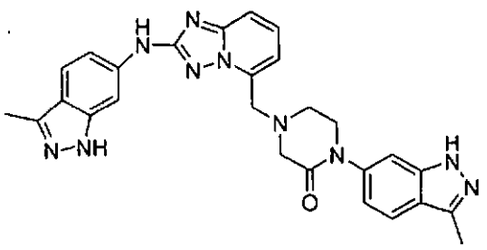
C. (2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol. 2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo (0.66 g, 1.385 mmol) se agregó con etanol (25 mL). Se agregó borohidruro de sodio (0.157 g, 4.16

mmol) en tresporciones La reacción se calentó a 50°C por 4h. La reacción se concentró y después se trituró en agua, se filtró, y después se trituró otra vez en 10% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido gris (0.22 g, 35.4% de rendimiento). MS (ESI) m/z 449.5 $[M+1]^+$.

D. 4-((2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. (2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol (0.22 g, 0.491 mmol), N,N-dimetilformamida (1mL), anhídrido metanosulfonico (0.51g, 2.94 mmol), y trietilamina (0.684 mL, 4.91 mmol) se agitaron juntos por 4h. Se agregó a la reacción piperazin-2-ona (0.147 g, 1.472 mmol) y se calentó a 60°C por 16h. La reacción se purificó vía HPLC en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambio iónico (Strata-XC) y después se liberaron con amoniaco 2M en metanol. La solución se concentró y se trituró con 5% de metanol en acetato de etilo para dar un sólido blanco. El sólido se recuperó en metanol (20 mL) y después se agregó con 25% de metóxido de sodio en metanol. La reacción se se calentó en el horno de microondas (120°C, 30 min). La reacción se concentró, se neutralizó con hidróxido de sodio 1M, y después se filtró para dar a sólido color marrón. El sólido se purificó vía HPLC en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de eintercambio iónico (Strata-XC) y después se

liberaron con 2M amoniaco en metanol. La solución se concentró y después se trituró con 10% de metanol en éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, (0.043 g, 23.29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.32 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.20 (dd, J=1.8, 8.8 Hz,13, 7.06-7.14 (m, 1H), 4.11(s, 2H), 3.18-3.27 (m, 4H), 2.79 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3 9. MS (ESI) m/z 377.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 111: 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il) metil)piperazin-2-ona



A. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina(5 g, 33.7 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregó 4-(dimetilamino)piridina (0.412 g, 3.37 mmol), y dicarbonato de di-terbutilo (19.59 mL, 84 mmol). La reacción se calentó a 70°C por 4h. La reacción se concentró; se purificó vía cromatografía en gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido blanco, (7.9 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) m/z 349.4 $[M+1]^+$.

B. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-(bromometil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. La N,N-di-ter-butoxicarbonil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2 g, 5.74 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 mL) y después se purgó

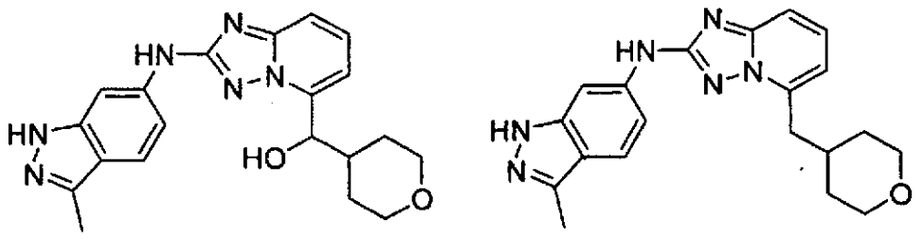
con nitrógeno por 10 min. Se agegaron a la solución N-bromosuccimida (1.226 g, 6.89 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.094 g, 0.574 mmol) y después se calentó a 70°C. La reacción se recargó N-bromosuccimida fresca y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) una vez cada 24h por los primeros dos dias. La reacción se calentó por a total de 5d. La reacción se concentró y después se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía en gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido blanco (1.05 g, 42.8% de rendimiento), MS (ESI) m/z 427.2[M]$^+$.

C. Clorhidrato de 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-3-ona. N,N-Di-ter-butoxicarbonil-5-(bromometidin-2-amina (1g, 2.340 mmol), piperazin-2-ona (0.293 g, 2.93 mmol), carbonato de potasio (0.970 g, 7.02 mmol), y acetonitrilo (10 mL) se calentaron en el horno de microondas (120°C,10 min). La reacción se concentró y después se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trataron con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (5 mL) por 1h. La reacción se concentró y después se trituró con acetato de etilo para dar un sólido blanco, (0.8 g, 91% de rendimiento). MS (ESI) m/z 247.3 [M+1]$^+$.

D. 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. 6-Bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0.240 g, 0.812 mmol), 4-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.2

g, 0.812 mmol), ter-butóxido de sodio (0.234 g, 2.4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.047 g, 0.081 mmol), tris(dibecilidenoacetona)paladio(0) (0.037 g, 0.041 mmol), y dioxano (8 mL) se calentaron a 100°C bajo nitrógeno por 16h. La reacción se filtró y después se trató con cloruro de hidrógeno 4N (5 mL) por 2h. La reacción se concentró, se purificó mediante HPLC en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones del se pasaron a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC y después se liberaron con amoniaco 2M en metanol para dar un sólido blanco, (5 mg, 1.2% de rendimiento). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.68 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.40 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.04 (dd, J= 2.0, 8.6Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (y, J= 5.5Hz, 2H), 3.49 (s,2H), 3.06 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.48 (s,3H), 2.42 (s, 3H). MS (ESI) m/z 507.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 112: (2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. N-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-amina. [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento usado

para la 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina usando piridin-2-amina como el material inicial. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(o) (0.341g, 0.373 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.431g, 0.745 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que la mayoría de los sólidos se había disuelto y después se agregó a 6-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indazol (1.361g, 3.73 mmol), [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.500 g, 3.73 mmol), carbonato de cesio finamente dividido (4.98 g, 15.28 mmol), y 1,4-dioxano (6 mL) en un recipiente sellable, con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 120°C por 2h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de a un matraz fritado. La torta del filtro se lavó perfectamente con 5% de metanol en acetato de etilo caliente para lavar todo el producto deseado. Las capas del filtrado se separaron y las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con dietil éter. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con dietil éter, y se secaron bajo alto vacío a 40°C, para dar el producto deseado (1.49 g, 3.56 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 8.84 (d, J= 6.64Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.09 (td, J=1.95, 6.64Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 419.3 [M+1]+.

B. (2-(3-Metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il) metanol. Tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído se almacenño en THF sobre tamices moleculares de 3A durante toda la noche a 0°C. La N-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se secó bajo alto vacío a 40°C durante toda la noche en un matraz de reacción, con barra de agitación. Una mezcla agitada de N-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.681g, 1.627 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se se calentó brevemente con una pistola de calentamiento, bajo nitrógeno hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución amarilla rsultante se enfrió con un baño de hielo seco y acetona, bajo nitrógeno. Se agregó gota a gota, lentamente, n-butillitio (2.187 mL, 3.50 mmol, 1.6 M en hexanos) vía una jeringa. Después de 45 min se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (4.07 mL, 4.07 mmol,1M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 15 min. Se agregó agua (5 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente por 15 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, y se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con agua y después salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio casi a sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (20-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (0.525 g, 0.986 mmol, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.25 (s, 1H),

8.97 (s, 1H), 7.78 (d, J= 8.20 Hz, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.54 (d, J= 8.59 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.56, 8.98 Hz, 1H), 7.37 (d, 8.20 Hz, 2H), 7.12 (d, J= 7.03Hz, 1H), 5.86 (d, J= 5.08 Hz, 1H), 5.39 (t, J= 4.88 Hz, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.74 (qd, J= 4.10, 12.43Hz, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.47 (d, J=12.49 Hz, 1H), 1.34 (d, 1H); MS (ESI) m/z 533.4 $[M+1]^+$.

C. Acetato de (2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo y N-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina.

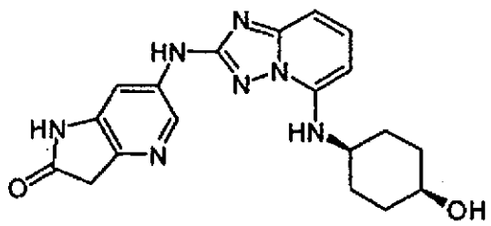
Cloruro de tionilo (0.231mL, 3.18 mmol) se agregó a una mezcla agitada de (2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.423 g, 0.794 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.176 mL, 6.75 mmol) en cloroformo (20 mL). La mezcla de color oscuro se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno por 3h y después, el solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. Se agregó ácido acético (10 mL) seguido por polvo de zinc (<10 micras) (1.038 g, 15.88 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 100°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno, por 18h. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado se purificó usando HPLC preparatroia en fase invertida (20-100% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el

acetonitrilo se removió en un evaporador rotatorio. El residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se secaron bajo alto vacío para dar una mezcla 24:76 de acetato de (2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo a N-(3-metil-1tosil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.176 g) como un sòlido marrón. Este materual se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

D. (2-(3-Metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,41]triazolo [1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,S-]piridin-2-amina. Una mezcla de acetato de (2-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-1] piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il) etilo y N-(3-metil-1-tosil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.175 g, 0.339 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) con agitación, a la temperatura ambiente y después se diluyó con metanol (4 mL). se agregó hidruro de sodio (0.041g, 1.694 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 70°C bajo a condensador de reflujo, bajo nitrógeno, por 17h. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se agregó ácido trifluoroacético (0.209 mL, 2.71 mmol). La mezcla resultante se filtró se purificó usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (5-60% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido

trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en columnas de intercambio iónico separadas Strata X-C de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 10% de hidróxido de amonio en 70% de metanol en diclorometano. El producto se separó con el eluyente de 10% de hidróxido de amonio en 70% de metanol en diclorometano y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado (2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.016 g, 0.042 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)12.36 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.42, 8.59 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.21(dd, J=1.76, 8.79 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 7.03Hz, 1H), 5.83 (d, J= 4.69 Hz, 1H), 5.22 (t, J= 4.69 Hz, 1H), 3.77-3.92 (m, 2H), 3.24 (t, J=10.93Hz, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, J=3.86, 3.86, 7.91, 11.71Hz, 1H), 1.72 (qd, J=4.49, 12.56Hz, 1H), 1.53 (qd, J=4.69, 12.49 Hz, 1H), 1.43 (d, J=11.71Hz, 1H), 1.30 (d, 1H); MS (ESI) m/z 379.2 $[M+1]^+$ y N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (0.051g, 0.141 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.34 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.56Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.21(dd, J=1.56, 8.59 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.37, 6.83Hz, 1H), 3.84 (dd, J=2.54,11.52Hz, 2H), 3.26 (t, J=10.93Hz, 2H), 3.07 (d, J=7.03Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.36 (m, 1H), 1.54 (d, J=11.32Hz, 2H), 1.29-1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 363.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 113: cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona



A. Cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo. Una mezcla de cis-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (600 mg, 2.43 mmol), 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (83 5 mg, 2.31 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (423 mg, 0.46 mmol), carbonato de cesio (1.5 g, 4.62 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (267 mg, 0.46 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó bajo nitrógeno, la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0.5-1.5% diclorometano en metanol) para dar cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo (120.0 mg, 10% de rendimiento).

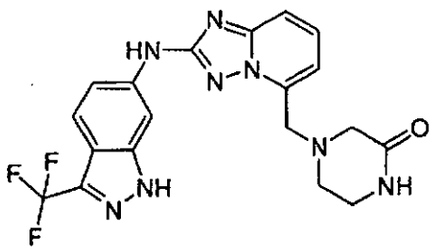
B. Cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetato de metilo. A una mezcla de cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)malonato de dietilo (120.0 mg, 0.23

mmol) en una mezcla de diclorometano (10 mL) y metanol (50 mL) se agregó Niquel de Raney (100 mg), y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a la temperatura ambiente por 24 houras. El analisis de LCMS mostró que el producto principal era el producto deseado (si la reacción no establa cmpleta solo se mantuvo la hidrogenación hasta que la reacción estuvo completa). La mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 1-2% diclorometano en metanol) para dar cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-lamino)piridin-2-il)acetato de metilo.

C. cis-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona. Una mezcla de cis-2-(3-amino-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetato de metilo (130 mg, 0.32 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agregó solución concentrada de ácido clorhídrico (0.5 mL), y la mezcla se sometió a reflujo por 1 hora. La mezcla se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio a pH=9, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 2-5% de diclorometano en metanol) para dar cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona (15 mg, 17.9%). ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.48 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.84-1.65 (m, 8H);

MS(ES1): m/z 380.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 114: 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



A. 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo. **A** una solución de metil éster de ácido 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico (4.0 g, 21 mmol) en una mezcla de ácido bromhídrico (40% en agua) y ácido acético (v/v, 2:1,150 mL) se agregó nitrito de sodio (8.7 g, 126 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Cuando el material inicial se consumió, la mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio to pH>9. El sólido se lavó con agua, y se secó para dar 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo (4.2 g, 78% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-6) δ (ppm) 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H); MS (ESI): m/z 255.8 $[M+1]^+$.

B. Ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxílico. Una mezcla de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato de metilo (3.38 g, 13.2 mmol) de hidróxido de litio (3.17 g, 132 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (v/v,1:1,70 mL) se calentó a 80°C durante toda la noche. Cuando el material inicial se consumió, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico to pH=6, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con

sulfato de sodio, y se evaporó al vacío para dar ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico (2.9 g, 91% de rendimiento) como a sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-ds) δ (ppm) 8.06 (m, 1H), 7.81 (m, 2H); MS (ESI): m/z 241.9 $[M+1]^+$.

C. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol. Una solución de ácido 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilico (2.9 g, 12.2 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó gota a gota una solución de complejo de borano dimetil sulfuro complex (9.27 g, 122 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a la temperatura ambiente. Cuando la TLC indicó que el material inicial se consumió, se agregó metanol para desactivar la reacción, y la mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol (2.6g, 94% de rendimiento). MS (ESI): m/z 229.9 $[M+1]^+$.

D. 2-Bromo-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metanol (2.6g, 11.45 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó tribromuro de fósforo (1.6 mL, 17.18 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante toda la noche. Cuando el material inicial se consumió, la reacción se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-11% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(bromometil)-[li2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2.0 g, 61% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 291.9 $[M+1]^+$.

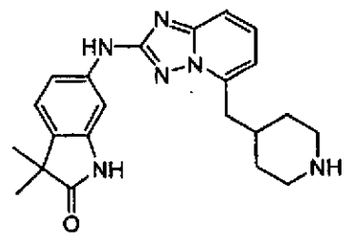
E. 4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-piperazin-2-ona. Una suspensión de 2-bromo-5-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.6 g, 2.1 mmol), piperazin-2-ona (0.63 g, 6.3 mmol) y carbonato de potasio (3.0 g, 21 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 60°C. Cuando el material inicial se consumió, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío para dar 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-piperazin-2-ona (0.49 g, 75% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.74 (m, 2H); MS (ESI): m/z 309.9 $[M+1]^+$.

F. 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla desgasificada de 4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-piperazin-2-ona (380 mg, 1.23 mmol), 3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (410 mg, 1.23 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (110 mg, 0.123 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (140 mg, 0.246 mmol), y carbonato de cesio (920 mg, 2.46 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0.5-2% metanol en diclorometano) para dar 4-((2-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (510 mg, 74% de rendimiento). ^{1}H RMN

(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 8.32 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.0húmedo, 1H),6.46 (br s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.19 (s,2H), 3.59 (m,2H), 3.46 (m, 2H) 3.43 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

G. 4-((2-(3-(Trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de 4-((2-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazoilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (250 mg, 0.446 mmol) en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (v/v, 3:1, 15 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 2h. Cuando el material inicial se consumió, el solvente se extrajo, y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (20 mL) y hidróxido de amonio acuoso. Cuando el material se consumió, el solvente se extrajo, y el residuo se lavó con agua y metanol para dar 4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona como una sal de clorhidrato (100 mg, 52% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.96 (m, 2H); MS (ESI): m/z 431.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 115: 3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. 6-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona. Una mezcla desgasificada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.0 g, 4.72 mmol), 6-yodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (2.15 g, 5.19 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (546 mg, 0.95 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (430 mg, 0.47 mmol), y carbonato de cesio (4.6 g, 14.2 mmol) en dioxano (30 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno por 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducid, y se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-16% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (600 mg, 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.56 (t, J 4. 0 Hz, 2H), 1.31(s, 6H), 0.89 (t, J=8.0 Hz, 2H),-0.06 (s, 9H); MS (ESI): m/z 504.1[M+1]$^+$.

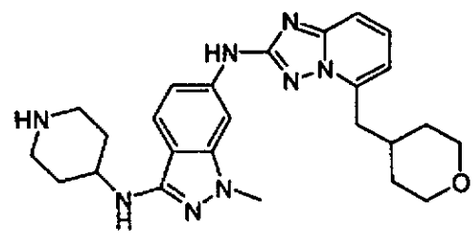
B. 4-((2-(3,3-Dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 4-metilenpiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (480 mg 2.4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (6 mL, 0.5 M en tetrahidrofurano) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se calentó a 75°C por 3h. Una mezcla de 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetill-

(-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (600 mg, 1.2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (90 mg, 0.12 mmol), y carbonato de potasio (498mg, 3.6 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a 60°C por 4h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante a HPLC preparatoria en fase invertida (70-100% de acetonitrilo + 0.75% de ácido trifluoroacético en agua, durante 15 min) para dar 4-((2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 34% de rendimiento). MS (ESI): m/z 621.2 $[M+1]^+$.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. A una solución de 4-((2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)indolin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (5 mL) de hidrato de amoniaco (2 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por aproximadamente 18h, se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante una HPLC preparatoria en fase invertida (37-57% acetonitrilo + 0.75% ácido trifluoroacético en agua,

durante 15 min) para dar 3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona como una sal de ácido trifluoroacético, la cual se convirtió a la sal de clorhidrato (85 mg, 57% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.77 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 3.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.18 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.90 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.28 (s, 6H); MS (ESI): m/z 391.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 116: 1-Metil-M-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-3-il)-1H-indazol-3,6-diamina



A. 6-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo. Bajo nitrógeno, a una solución de 4-metilentetrahidro-2H-pirano (3.42 g, 34.9 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (70 mL, 34.9 mmol), y la mezcla se agitó a 75°C por 2h. A la mezcla se agregó 6-bromopiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (6.5 g, 23.9 mmol), carbonato de potasio (7.29 g, 52.4 mmol), bicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (2.55 g, 3.49 mmol), N,N-dimetilformamida (80 mL), y agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 60°C por 3h, se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró, se concentró bajo presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 10-20% de acetato de etilo en

éter de petróleo) para dar 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (6.0 g, 86% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31(t, J=8.4Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.77 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J_1~4. 0H z, J_2=11.6Hz, 2H), 3.37 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.58 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.37 (m, 2H).

B. 6-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina. Una solución de 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (6.0 g, 20.5 mmol) en solución metanólica de clorhidrato (80 mL, 2 M) se agitó a 50°C por 2h. Cuando el material inicial se consumió, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado como una sal de clorhidrato. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo para dar 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (3.6 g, 91.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7.34 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.95 (dd, J_1=4.0 Hz, J_2=11.6Hz, 2H), 3.38 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.52 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m,2H), 1.37(m, 2H).

C. 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-amina. Una mezcla de 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (3.6 g, 18.8 mmol) y carbonisotiocianatidato de O-etilo (2.5 g, 18.8 mmol) en dioxano (40 mL) se agitó a la temperatura ambiente. Cuando el material inicial se consumió, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (25

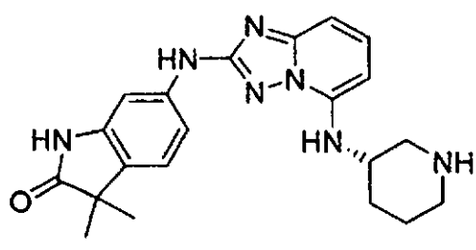
mL) y etanol (25 mL), se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (6.5 g, 93.8 mmol) y N,N-dietilisopropilamina (7.26 g, 56.3 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h y 75°C por 3h. La mezcla se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna, en gel de sílice (eluyendo con 20-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (3.6 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.36 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.00 (br s, 2H), 3.81 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.22 (t, J=10.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).

D. 4-(1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino) piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. Una solución desgasificada de 4-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (723 mg, 1.77 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (147 mg, 0.16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (185 mg, 0.32 mmol), 5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (374 mg, 1.61 mmol), y carbonato de cesio (1.05 g, 3.22 mmol) en dioxano (40 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno por 3h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en 20 mL de una mezcla de diclorometano y metanol (v/v, 1:1). La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) y una HPLC preparatoria en fase invertida (33-

63%: acetonitrilo + 0.075% ácido trifluoroacético en agua + 0.075% de ácido trifluoroacético, durante 15 min) para dar 4-(1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (400 mg, 44% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): m/z 561.3 $[M+1]^+$.

E. 1-Metil-N^3-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina. Una solución de 4-(1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino)-1H-indazol-3-ilamino)piperidino-1-carboxilato de terbutilo (400 mg, 0.714 mmol) en una solución metanólica de clorhidrato (20 mL, 2M) se agitó a la temperatura ambiente hasta que la TLC mostró que el material inicial se consumió. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 1-metil-N^3-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina como una sal de clorhidrato (305 mg, 93% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.04 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (m2H), 3.97 (m,2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.41 (m, 3H), 2.01 (m,2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (2H); MS (ESI): m/z 461.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 117: (S)-3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. (S)-3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-

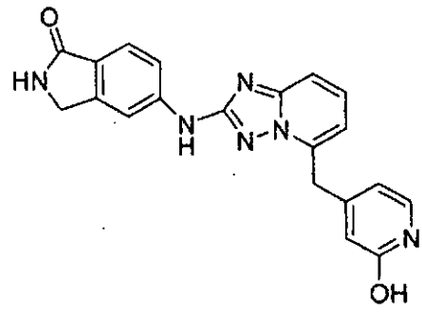
ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo. 2,5-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.500 g, 1.806 mmol), carbonato de potasio (0.998 g, 7.22 mmol), y (S)-3-aminopiperidino-1-carboxilato de ter-butilo (1.085 g, 5.42 mmol) se combinaron en un recipiente sellable con una barra de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó dimetilsulfóxido (3 mL) y la mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 14 houras. La suspensión resultante se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite oscuro, el cual se purificó mediante cromatgrafia instantánea (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar (S)- 3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.529 g, 1.335 mmol, 73.9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 396.2 [M]+.

B. (S)-6-(5-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.244 g, 0.267 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.309 g, 0.534 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que estuvo muy caliente y después se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.369 g, 1.335 mmol), (S)- 3-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-lamino)piperidino-1-carboxilato de ter-butilo (0.529 g, 1.335 mmol) y carbonato de potasio finamente triturado (0.756 g, 5.47 mmol) en un recipiente sellable, con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 5 h.

Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el sólido se extrajo mediante filtración y el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-4% de amoniaco saturado en en metilencloride) para dar (S)-6-(5-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.462 g, 0.781 mmol, 58.5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 592.7 $[M+1]^+$.

C. (S)-3,3-Dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. A una mezcla agitada de (S)-6-(5-(1-(terbutoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butil (0.462 g, 0.781 mmol) en etanol (30 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 1.952 mL, 7.81 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C bajo nitrógeno por 16h. La suspensión resultante se concentró a la mitad en un evaporador rotatorio, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de etanol para dar diclorhidrato de (S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0.300 g, 0.646 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo-blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)10.38 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 9.18-9.36 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.15, 8.00 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 6.44 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.37 (d, J=11.32Hz, 1H), 3.27 (d, J=12.89 Hz, 1H), 3.13 (q, J= 9.89 Hz, 1H), 2.82 (d, J=10.15 Hz, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z 392.6 $[M+1]^+$.

Ejemplo 118: 5-(5-((2-Hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona



A. (2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(2-metoxipiridin-4-il)metanona. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46.9 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) y se enfrió-78°C. Se agregó n-butil litio (64.5 mL, 103 mmol) durante 30 minutos y se permitió que la solución se agitara por 1h (suspensión cafe). Se agregó gota a gota N,2-dimetoxi-N-metilisonicotinamida (9.21g, 46.9 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (50 mL, secada sobre tamices moleculares), vía una jeringa (suspensión cafe). La reacción se agitó por 1h y se el permitió calentarse lentanmente a la temperatura ambiente por 3h (la reacción se volvió una solución transparente cuando esta se clentó a la temperatura ambiente). El analisis de LCMS mostró el producto deseado. La reacción se desactivó mediante la adición gota a gota adición de agua (20 mL) y después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso to pH = 7. La cromatografía instantánea (30-100% acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como un sólido amarillo claro (6.5 g, 24.14 mmol, 51.4% de rendimiento). MS (ESI) m/z 270.2 $[M+1]^+$.

B. 5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(2-metoxipiridin-4-il)

metanona (3.5 g, 13.00 mmol) en etilenglicol (50 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (3.5 mL, 112 mmol) y se agitó por 5 min hasta que se obtuvo una solución transparente. Se agregó hidróxido de potasio sólido (0.729 g, 13.00 mmol) disuelto en en etilen glicol (20 mL) y se calentó a 130°C por 16h. Se agregó agua (100 mL) a la reacción, y después se neutralizó to pH= 7 con ácido trifluoroacético. La reacción se después extrajo después con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía instantánea (50-100% de acetato de etilo en hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (3.2 g, 12.54 mmol, 96% de rendimiento). MS (ESI) m/z 256.3 $[M+1]^+$.

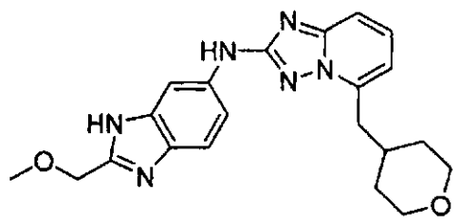
C. 2-Bromo-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina. 5-((2-Metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3 g, 11.75 mmol) se suspendió en ácido bromhídrico frío (50 mL, 48% solución) y después se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota nitrito de sodio (1.216 g, 17.63 mmol) disuelto en agua fría (20 mL) y se el permitió agitarse 0°C por 1h. se agregó bromuro de cobre (I) (2.023 g, 14.10 mmol) disuelto en 48% de ácido bromhídrico (10 mL) y se permitió que la reacción se calentara a la temperatura ambiente y se agitó por 16h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C, se neutralizó con hidróxido de sodio (EN aq) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se evaporó a sequedad y el material crudo se cristalizó en acetato de etilo para dar 2-bromo-5-((2-metoxipiridin4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina como un sólido blanco (2.5 g, 7.83 mmol, 66.7% de

rendimiento). MS (ESI) m/z 320.9 $[M+2]^+$.

D. 5-(5-((2-Hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.192 g, 0.210 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.091g, 0.157 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó a 5-amino-2-(2,4-dimetoxibencil)isoindolin-1-ona (0.234 g, 0.783 mmol), 2-bromo-5-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridina (0.250 g, 0.783 mmol) y carbonato de potrasio (0.433 g, 3.13 mmol) en un recipiente sellable, con una barra de agitación. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire. La mezcla resultante se selló, y se calentó a 110°C por 3h. La mezcla resultante se filtró y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad y se purificaron usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (10-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 34 min). El solvente se extrajo en un evaporador rotatorio, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio, a sequedad, para dar 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-(5-((2-metoxipiridin-4-il)metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona como un sólido blanco (0.2 g, 0.373 mmol, 47.6% de rendimiento). El sólido blanco se disolvió en etanol:agua (100 mL) a la temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico acuoso (5 mL, 6M) se agregó. Esta solución

se agitó por 3h. El solvente se extrajo en un evaporador rotatorio y el crudo se purificó usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (5-40% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 10% de hidróxido de amonio en metanol caliente. El producto se eluyó con el hidróxido de amonio al 10% en metanol, se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad, se cristalizó cristallized en acetato de etilo:hexano y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.05 g, 0.134 mmol,17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.36 (s, 1H), 8.23 (br s, 3H), 8.03 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.91(d, J=1.95 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.79, 2.15 Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.35 (d, J=6.64Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.19 (dd, J=6.64, 1.56Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.31(d, 1H). MS (ESI) m/z 373.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 119: N-(2-(metoximatil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A. (2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona. 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (11.07 g, 52.0 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) y se enfrió a

-78°C. Se agregó n-butillitio (71.4 mL, 114 mmol) durante 30 min y se permitió que la solución se agitara por 2h (suspensión café) a -78°C. Se agregó gota a gota N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (9 g, 52.0 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (50 mL, secada sobre tamices moleculares) vía una jeringa. La reacción se agitó por 1h a -78°C y se el permitió calentarse lentamente a la temperatura ambiente por 3h (reacción se volvió una solución transparente cuando esta se calentó a la temperatura ambiente.). El analisis de LCMS mostró el producto deseado. La reacción se desactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x200mL). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, y te volatiles se removieron al vacío. El crudo se purificó mediante cristalización en acetato de etilo para dar (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (8.4 g, 34.1 mmol, 65.6% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 247.0 $[M+1]^+$.

B. 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. A una solución de (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (8 g, 32.5 mmol) en etilenglicol (100 mL) se agregó monohidrato de hidracina (8.16 mL, 260 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 5 min hasta que se obtuvo una asolucion transparente. Se agregó hidróxido de potasio sólido (3.65 g, 65.0 mmol) disuelto en etilen glicol (20 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 160°C por 16h. Se agregó agua (100 mL) a la reacción, y esta se neutralizó to pH= 7 con ácido clorhídrico. La reacción extrajo después con acetato de

etilo (2x400 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto deseado (7 g, 30.1 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 233.2 $[M+1]^+$. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

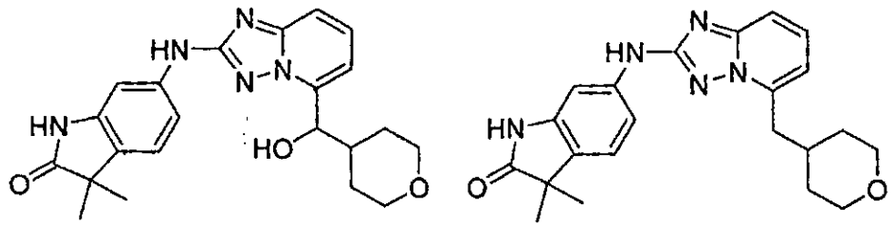
C. 2-Bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. 5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (7 g, 30.1 mmol) se suspendió en ácido bromhídrico frío (60 mL, 48% solución) y después se enfrió en un baño de hielo. Nitrito de sodio (3.12 g, 45.2 mmol) disuelto en agua fría (40 mL) se agregó gota a gota y se le permitió agitarse a 0°C por 1h. bromuro de cobre (I) (5.19 g, 36.2 mmol) disuelto en ácido bromhídrico (20 mL, 48% solución) se agregó gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente por 1h. La reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con hidróxido de sodio (6N acuoso), y se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó vía cromatografía instantánea (eluyendo con 30-60% de acetato de etilo en hexano) para dar 2-bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina como un aceite púrpura (3.4 g, 11.48 mmol, 38.1% de rendimiento). Este compuesto se purificó adicionalmente mediante cristalizacion en metanol (3 mL) para dar el compuesto del título como un sólido rosa (3.0 g). MS (ESI) m/z 298.3 $[M+1]^+$.

D. N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina. A una mezcla de

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.077 g, 0.084 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.098 g, 0.169 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó 2-(metoximatil)-1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0.280 g, 0.844 mmol), 2-bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.25 g, 0.844 mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0.35 g, 2.53 mmol) en un recipiente sellable, con una barra de agitacion. Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire en. La mezcla resultante se selló, se agitó, y se calentó a 120°C. El LCMS después 3h mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla resultante se filtró. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio a sequedad y-purificó usando HPLC preparatoria en fase invertida (eluyendo con 20-70% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotatorio y se agregó ácido clorhídrico acuoso (25 mL, 6M) y se calentó to 70°C durante toda la noche. El solvente se extrajo en un evaporador rotatorio, se purificó usando HPLC semi-preparatoria en fase invertida (eluyendo con 5-40% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después % de hidróxido de amonio en metanol

caliente. El producto se eluyó con el hidróxido de amonio al 10% en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. Este material se cristalizó en 20% de acetato de etilo en hexano y se secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.130 g, 0.331 mmol, 39.2% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.30 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30-7.55 (m, 4H), 6.89 (d, J=5.86Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (dd, J=11.32, 2.73Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (t,J=10.93Hz, 2H), 3.06 (d, J=7.03Hz, 2H), 2.19-2.36 (m, 1H), 1.54 (d, J=11.32Hz, 2H), 1.29-1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 393.2[M+1]$^+$.

Ejemplo 120: 6-(5-(Hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. Una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en tetrahidrofurano se secó sobre tamices moleculares de 3A antes del uso. 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina se secó bajo alto vacío en el matraz de reacción, con una barra de agitación, a 40°C durante toda la noche antes del uso. n-butillitio (2.70 mL, 4.32 mmol,1.6 M en hexano) se agregó lentamente gota a gota A una solución agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1.14 g, 4.12 mmol) en

tetrahidrofurano (30 mL) enfriado con un baño de hielo/acetona bajo nitrógeno. Durante la adición la reacción se volvió amarillo más oscuro. Después de 10 min se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (4.53 mL, 4.53 mmol, 1M en tetrahidrofurano). El baño frío se retiró y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 15 min. La mezcla resultante se diluyó con metanol (1mL) y la mayoría del solvente se extrajo en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (Biotage) (eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (0.792 g, 2.54 mmol, 62% de rendimiento) como una espuma-sólido blanco. MS (ESI) m/z 312.1 [M]+, 314.2 $[M+2]^+$.

B. 6-(5-(Hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.101g, 0.110 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.128 g, 0.221 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calentamiento hasta que estuvo muy caliente y después se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de ter-butilo (0.305 g, 1.104 mmol), (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.345 g, 1.104 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y carbonato de potasio finamente triturado (0.625 g, 4.53 mmol) en un recipiente sellable, con una barra de agitación.

Se introdujo nitrógeno para desplazar el aire en. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C por 2.5 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través

de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con DMSO. El filtrado se diluyó con 0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo y metanol y se purificó usando HPLC preparatoria en fase invertida (15-75% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el acetonitrilo se extrajo en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto deseado (0.442 g, 0.871 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 507.7 $[M+1]^+$.

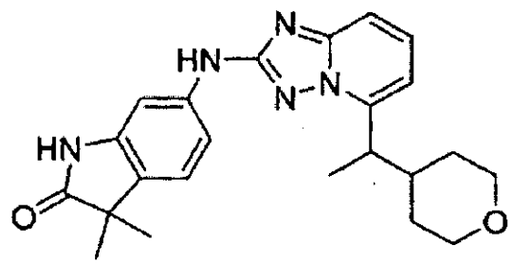
C. 6-(5-(Hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.

Cloruro de tionilo (0.095 mL, 1.303 mmol) en cloroformo (1.5 mL) se agregó a una solución agitada de 6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolino-1-carboxilato de terbutilo (0.441g, 0.869 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.286 mL, 7.39 mmol) en cloroformo (20 mL) a -45°C. La solución amarilla resultante se agitó mientras se calentaba lentamente a 0°C, durante 30 min. La solución amarilla resultante se volvió a enfriar a -45°C. Se agregó mas cloruro de tionilo (0.019 mL, 0.261 mmol) en cloroformo (0.3 mL). La solución amarilla resultante

se agitó mientras que se calentaba lentamente a 0°C durante 30 min. La solución amarillo-anaranjada resultante se transfirió a un embudo de separacion con diclorometano, se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo otra vez con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con bisulfato de sodio 0.5M en agua (2 x10 mL), después salmuera, y después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en ácido acético (10 mL) con agitación, a la temperatura ambiente. Se agregó polvo de zinc (<10 micas) (1.136 g, 17.38 mmol). La mezcla gris y anaranjada resultante se agitó y se calentó a 110°C bajo a condensador de reflujo bajo nitrógeno por 1.5 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con 20% de metanol en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, se purificó usando HPLC preparatoria en fase invertida (15-65% acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético en agua + 0.1% ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en columnas de intercambio iónico Strata X-C de Fenomenex. Las columnas se lavaron sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y después 5% de hidróxido de amonio en metanol. Los productos se separaron con el eluyente de 5% de hidróxido de amonio en metanol y se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron bajo alto vacío a 50°C para dar 6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.148 g, 0.363 mmol, 42% de rendimiento) como un

sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.34 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.60 (dd, J= 7.42, 8.59 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.37, 8.79 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=1.95, 8.20 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.03Hz, 1H), 5.80 (d, J= 5.08 Hz, 1H), 5.18 (t, J= 4.88 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J= 3.12, 11.71, 15.23Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.16 (td, J=1.95, 11.71Hz, 1H), 2.19 (tq, J= 3.86, 11.79 Hz, 1H), 1.70 (qd, J= 4.30, 12.49 Hz, 1H), 1.51 (qd, J= 4.49, 12.43Hz, 1H), 1.39 (d, J=11.71Hz, 1H), 1.31 (d, J=12.49 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z 408.3 $[M+1]^+$. 3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0.055 g, 0.140 mmol, 16% de rendimiento) también se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.33 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.43 (dd, J=1.37, 11.52Hz, 2H), 7.27 (dd, J=1.95, 8.20 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 7.81Hz, 1H), 6.91(d, J=7.03Hz, 1H), 3.84 (dd, J= 2.34, 11.32Hz, 2H), 3.26 (t, J=10.93Hz, 2H), 3.04 (d, J=7.42Hz, 2H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.52 (d, J=11.32Hz, 2H), 1.36 (qd, J=4.30,12.10 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z 392.3$[M+1]^+$.

Ejemplo 121: 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. (2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona. Una solución de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida en tetrahidrofuran

se secó sobre tamices moleculares de 3 A antes del uso. La 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina se secó bajo alto vacío en el matraz de reacción con una barra de agitación en 40°C toda la noche antes del uso. Se agregó n-butillitio (2.96 mL, 4.74 mmol, 1.6 M en hexano) lentamente, a gotas, a una solución agitada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (1.25 g, 4.51 mmol) en tetrahidrofuran (25 mL) enfriada con un baño de hielo seco/acetona bajo nitrógeno. Durante la adición la reacción se volvió amarillo más oscuro y posteriormente de color rojo oscuro. Después de 10 min se agregó *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (4.97 mL, 4.97 mmol, solución 1M en tetrahidrofuran). El baño frío se removió y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante ~15 min. La mezcla resultante se diluyó con metanol (1 mL) y la mayoría del solvente se removió en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo en hexano al 10-100%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la mayoría del solvente se removió en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con acetato de etilo en hexano al 20%. Los sólidos se colectaron mediante filtración al vacío, se lavaron con hexano, y se secaron bajo alto vacío para entregar el producto deseado (0.658 g, 2.122 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.08 (dd, *J*= 1.17, 8.98 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*= 7.42, 8.98 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*= 1.17, 7.03 Hz, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.42 (td, *J*= 2.15, 11.42 Hz, 2H), 1.80 (dd, *J*= 1.56, 12.89 Hz, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 310.2 $[M]^+$, 312.1 $[M+2]^+$.

B. 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-

carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolina-1-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.050 g, 0.054 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.063 g, 0.109 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó brevemente con una pistola de calor hasta que estuviese muy caliente y posteriormente se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.150 g, 0.543 mmol), (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (0.168 g, 0.543 mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0.308 g, 2.226 mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se sopló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C durante 1.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. Las capas del filtrado se separaron en un embudo de separación y los orgánicos se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se tomó en diclorometano y se purificó utilizando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo en hexano al 20-80%) para entregar el producto deseado (0.183 g, 0.362 mmol, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 506.2 $[M+ 1]^+$.

C. 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Se agregó cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0.700 mL, 0.700 mmol, 1 M en dietil éter) a gotas lentamente a una solución agitada de 3,3-dimetil-2-oxo-6-(5-(tetrahidro-2*H*-

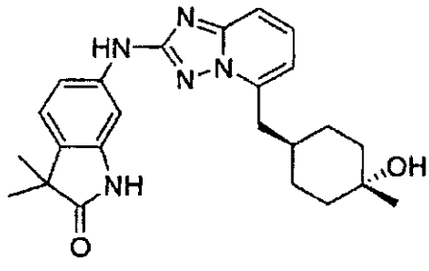
piran-4-carbonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.118 g, 0.233 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) en -70°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro tras la adición del reactivo de Grignard. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno mientras que se calentaba lentamente a 0°C durante 2 h. Se agregó más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0.233 mL, 0.233 mmol, 1 M en dietil éter) y la solución roja resultante se agitó en 0°C bajo nitrógeno durante 35 min. Se agregó más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0.350 mL, 0.350 mmol, 1 M en dietil éter) y la mezcla resultante se agitó en 0°C bajo nitrógeno durante 1.5 h. Se agregó más cloruro de (trimetilsililmetil)-magnesio (0.350 mL, 0.350 mmol, 1 M en dietil éter) y la mezcla resultante se agitó en 0°C bajo nitrógeno durante 1 h. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado para apagar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y se agitó en un embudo de separación. Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se tomó en diclorometano y se purificó utilizando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo en hexano al 20-100%) para entregar un sólido blanco impuro. MS (ESI) *m/z* 594.5 $[M+1]^+$. A los sólidos blancos se agregó ácido acético (5 mL). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 120°C bajo un condensador de reflujo durante 85 h. La mezcla resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 10-60% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al

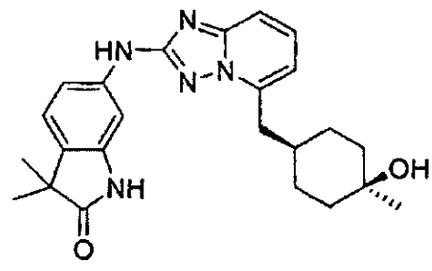
0.1%, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente una mezcla de 5% hidróxido de amonio, 45% metanol, y 50% diclorometano. El producto se desprendió con el eluente hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío para entregar el producto deseado (0.035 g, 0.087 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco grisáceo. MS (ESI) *m/z* 404.5 $[M+1]^+$.

D. 3,3-Dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Se preparó una mezcla de 3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0.035 g, 0.087 mmol) en etanol (6 mL) con agitación. Se adjuntó una combinación de colector de vacío/nitrógeno/hidrógeno. La atmósfera en el matraz se removió y reemplazó con nitrógeno tres veces. Se agregó paladio (10% peso sobre carbón activado) (4.62 mg, 4.34 µmol) y la atmósfera en el matraz se removió y reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un balón de hidrógeno en 50°C durante 2 h. Se agregó 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) para mejorar la solubilidad del material de inicio y la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo un balón de hidrógeno en 70°C durante 10 h. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y se cargó sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente una mezcla de 5% hidróxido de amonio, 45%

metanol, y 50% diclorometano. El producto se desprendió con el eluente hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío en 50°C para entregar el producto deseado (0.034 g, 0.084 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido blanco grisáceo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*= 7.22, 8.79 Hz, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (dd, *J*= 1.95, 8.20 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 7.81 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J*= 3.12, 11.32 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*= 2.54, 11.52 Hz, 1H), 3.50 (quin, *J*= 7.32 Hz, 1H), 3.13-3.31 (m, 2H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 1.70 (d, *J*= 13.28 Hz, 1H), 1.36 (d, *J*= 7.03 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.23 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 406.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 122: *trans*-6-(5-((4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y *cis*-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona





A. 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina. Una suspensión de [1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (0.500 g, 3.73 mmol, obtenida a partir de piridin-2-amina siguiendo un procedimiento análogo como aquel descrito para la 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina) en HBr al 48% (5 mL) se enfrió a 0°C y lentamente se trató con una solución de nitrito de sodio (0.386 g, 5.59 mmol) en agua (2 mL) dando

como resultado una suspensión café oscuro con desarrollo de gas café. La mezcla se agitó durante 1h. Se agregó una solución púrpura oscuro de bromuro de cobre(I) (0.642 g, 4.47 mmol) en HBr al 48% (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche en temperatura ambiente. La suspensión púrpura se vertió en agua (15 mL) y la suspensión amarillo-naranja resultante se colectó y se secó para entregar un sólido naranja que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (eluyendo con 100% diclorometano) para proporcionar 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (0.455 g, 61% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.96 (dt, 1H), 7.81-7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (td, J= 1.37, 6.93 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 197.9 $[M]^+$ y 200.1 $[M+2]^+$.

B. 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.116 g, 0.126 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.146 g, 0.252 mmol), 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (0.25 g, 1.262 mmol), carbonato de cesio (1.687 g, 5.18 mmol), y 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.349 g, 1.262 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se puso bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 75°C durante 3.5 h posteriormente a 65°C toda la noche. Ya que el material de inicio quedó sin reaccionar, la mezcla se calentó a 75°C durante 3 h adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol al 20% en diclorometano con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con metanol al 20% en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante

cromatografía en columna de biotage (eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 5-75%). Tanto la LCMS como la ^{1}HNMR mostraron que el grupo protector Boc se escindió durante la etapa de purificación. La 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.202 g, 0.689 mmol, 54.5% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.29 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.69 - 8.75 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.36 (d, *J*= 1.95 Hz, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 1.18 - 1.26 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 294.2 $[M+1]^+$.

C. 6-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.200 g, 0.682 mmol) en tetrahidrofuran seco (2.73 mL) se enfrió a -78°C y se trató con *n*-butil litio (1.321 mL, 2.114 mmol, 1.6 M en hexanos). Después de 30 min en baja temperatura, se agregó 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (0.549 g, 2.114 mmol). Después de 20 min, el baño frío se removió y la reacción se agitó toda la noche. Se observó una conversión de más del 50% en el rastro LCMS limpio. Se agregó agua (10 mL) a la reacción y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se cargó en una mezcla de dimetil formamida/metanol en una columna de gel de sílice de biotage y el compuesto se eluyó con acetato de etilo en hexanos al 5-100%. Todas las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a sequedad, y se tuvieron que re-purificar mediante cromatografía en columna de biotage utilizando acetato de etilo en hexanos al 10-75%. La 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-

dimetilindolin-2-ona (0.091 g, 0.244 mmol, 35.9% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 372.1 $[M+1]^+$.

D. 6-(5-(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 8-metileno-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (0.117 g, 0.758 mmol) en una solución 0.5 M de (1*S*,5*S*)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofuran (1.467 mL, 0.733 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano (0.070 g, 0.086 mmol), carbonato de potasio (0.101 g, 0.733 mmol) y 6-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.091 g, 0.244 mmol) en dimetil formamida (2.445 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C toda la noche. El análisis LCMS mostró una conversión de más del 50% al M+1 deseado, contaminado con material de inicio reducido 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. La reacción se apagó con agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de biotage (acetato de etilo en hexanos al 50-100%). Las fracciones que contenían el M+1 deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 448.6 $[M+1]^+$.

E. 3,3-Dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una solución

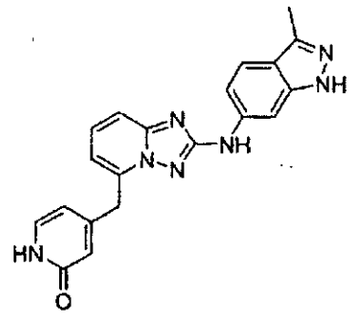
de 6-(5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.081 g, 0.181 mmol) contaminada con 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona en tetrahidrofuran seco (1.810 mL), se trató con ácido clorhídrico acuoso 6.0 N (0.5 mL, 3.00 mmol) y se calentó a 50°C durante 1 h. Después de 2 h, la conversión monitoreada mediante LCMS no había progresado de modo que se utilizó ácido adicional: se agregaron 0.5 mL de solución 6.0 N de ácido clorhídrico y la temperatura se incrementó a reflujo y se mantuvo toda la noche. Aunque la desprotección aun no estaba completa, se trabajó la reacción. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de biotage (acetato de etilo en hexanos al 0-100%). La 3,3-dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0.048 g, 0.119 mmol, 65.7% de rendimiento) contaminada con 6-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona se aisló como un sólido incoloro que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 404.4 $[M+ 1]^+$.

F. *trans*-6-(5-((4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona y *cis*-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. La 3,3-dimetil-6-(5-((4-oxociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (0.052 g, 0.129 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran seco (1.289 mL)

y se trató con una solución comercial 3.0 M de bromuro de metil magnesio en dietil éter (0.133 mL, 0.400 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió amarillo brillante inmediatamente y se formó un sólido. La reacción monitoreada mediante análisis LCMS mostró una conversión incompleta después de 1 h. Se utilizaron 0.03 mL adicionales de solución de bromuro de metil magnesio a temperatura ambiente. La reacción se apagó después de 3 h con una lenta adición de agua y el crudo se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo sólido incoloro se purificó mediante HPLC semi-preparativa (acetonitrilo al 20-100% + ácido trifluoroacético al 0.1% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua, 1 inyección, 30 min). Los 2 diastereómeros se separaron. Las fracciones correspondientes que contenían el M+1 deseado se combinaron separadamente, se removió el acetonitrilo bajo presión reducida, y el pH se neutralizó con la adición de una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio. La estereoquímica se asignó con base en los desplazamientos químicos. La *trans*-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.006 g, 0.014 mmol, 11.10% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (d, *J*= 7.81 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*= 8.59 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*= 7.03 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.01 (d, *J*= 6.64 Hz, 2H), 2.01 (br s, 1H), 1.49 - 1.65 (m, 4H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 1.16 - 1.26 (m, 8H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 420 $[M+1]^+$. *cis*-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-

ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.006 g, 0.014 mmol, 11.10% de rendimiento): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.30 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (d, *J*= 6.64 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*= 8.20 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*= 6.25 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.98 (d, *J*= 6.25 Hz, 2H), 1.92 (br s, 1H), 1.41 - 1.59 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.22 (s, 8H), 1.06 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 420 $[M+1]^+$.

Ejemplo 123: 4-((2-(3-Metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona



A. *N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina. A una solución/suspensión de [1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (500 mg, 3.73 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (4.00 µl) se agregó *ter*-butóxido de sodio (853 mg, 8.87 mmol), 6-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (1048 mg, 3.55 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (81 mg, 0.089 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (103 mg, 0.177 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno y la reacción se agitó toda la noche en 100°C. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con metanol al 10% en diclorometano, posteriormente se lavó con salmuera. El producto crudo se purificó en la biotage eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano para proporcionar *N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (800 mg, 2.296 mmol,

64.7% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.82 (s, 1H), 8.81 (d, *J*= 6.64 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*= 1.56 Hz, 1H), 7.47 - 7.72 (m, 3H), 7.34 (dd, *J*= 1.95, 8.59 Hz, 1H), 6.94 - 7.15 (m, 1H), 5.60 (dd, *J*= 2.54, 9.96 Hz, 1H), 3.94 (d, *J*= 12.49 Hz, 2H), 3.71 (ddd, *J*= 6.05, 7.81, 11.52 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (d, *J*= 13.28 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J*= 2.73, 13.28 Hz, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.50-1.67 (m, 2H).

B. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metanona. Una solución/suspensión de *N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (600 mg, 1.722 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL) se enfrió a -78°C y se agregó a gotas *n*-butil litio (1.292 mL, 2.067 mmol). La mezcla de reacción se volvió rojo profundo. La reacción se agitó durante 15 min, posteriormente se agregó a gotas una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metilisonicotinamida (405 mg, 2.067 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La LC/MS mostró producto. La mezcla de reacción se apagó con agua, posteriormente se agregó HCl 1N (2mL). La reacción cambió de color. El producto se extrajo con acetato de etilo dos veces posteriormente se lavó con salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 12-100% en la Biotage) para producir (2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metanona (670 mg, 1.386 mmol, 80% de rendimiento). MS (ESI): m/z 484.4 $[M+1]^+$.

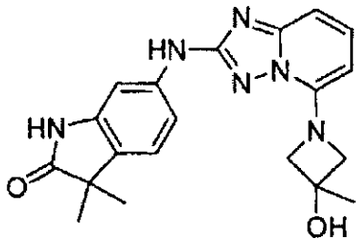
C. (2-Metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-

ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metanona. A una solución/suspensión de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metanona (670 mg, 1.386 mmol) en dioxano se agregó cloruro de hidrógeno (2 mL, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a 45°C durante 2 horas. El solvente posteriormente se removió *in vacuo* y este crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 400.4 $[M+1]^+$.

D. 4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona. A una solución/suspensión de (2-metoxipiridin-4-il)(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metanona (400 mg, 0.847 mmol), en un vial a presión de 50 mL, se agregaron hidrato de hidrazina (1.232 mL, 25.4 mmol), e hidróxido de potasio (1188 mg, 21.17 mmol) seguido por etilenglicol (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 190°C, y se dejó agitar toda la noche, posteriormente se verificó mediante LCMS. Una vez que se completó la reacción, se agregó agua a la mezcla cruda y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El crudo se purificó sobre HPLC semi-preparativa (acetonitrilo al 20-100% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, 20 min). Las fracciones que contenían el producto se cargaron en una columna Strata-X para remover el ácido trifluoroacético, posteriormente el metanol se evaporó *in vacuo*. El 4-((2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol (15 mg, 0.040 mmol, 4.77% de rendimiento) se obtuvo como

un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.38 (s, 1H), 11.70 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.07 (d, *J*= 1.17 Hz, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, *J*= 6.64 Hz, 1H), 7.08 (td, *J*= 1.56, 7.81 Hz, 2H), 6.53 (d, *J*= 0.78 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*= 1.56, 6.64 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI): m/z 371.7 $[M+1]^+$.

Ejemplo 124: 6-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

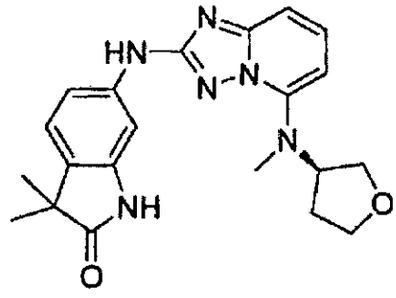


A. 1-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-3-metilazetidin-3-ol. Se cargaron 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (0.500 g, 1.806 mmol), clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol (0.446 g, 3.61 mmol), carbonato de potasio (0.749 g, 5.42 mmol), y dimetilsulfóxido (2.86 mL) a un vial de microondas y se calentaron a 100°C durante 16 h. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se secó. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 0-100%) sobre 1.2 L. Las fracciones deseadas se concentraron y posteriormente se trituraron en hexanos para proporcionar el 1-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-3-metilazetidin-3-ol (298.8 mg, 1.055 mmol, 58.4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 283.1 $[M]^+$, 285.1 $[M+2]^+$.

B. 6-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (133.0 mg, 0.145 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (168.0 mg, 0.290 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calor hasta que estuviese muy caliente y posteriormente se agregó 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (200.0 mg, 0.724 mmol), 1-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-3-metilazetidin-3-ol (205.0 mg, 0.724 mmol) y carbonato de potasio finamente molido (410.0 mg, 2.97 mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dimetilsulfóxido caliente, y se filtró a través de un filtro de jeringa. La torta del filtro se lavó con dimetilsulfóxido caliente. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 10-70% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado y se extrajo el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. El residuo se trató con ácido clorhídrico 4M en dioxano (1.0 mL) y dioxano (2.0 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 1h. Los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. El residuo se

trituró en hexanos, se sometió a sonicación, se filtró, y se secó *in vacuo* para proporcionar la 6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona como una sal de clorhidrato (1.12 mg, 2.70 μmol, 0.373% de rendimiento). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.43 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.39 (t, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 6.80 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 4.11 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.22 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 379.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 125: (*R*)-3,3-Dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



A. (*R*)-2-Bromo-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-amina. Se calentaron 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (1.5 g, 5.42 mmol), clorhidrato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina (0.669 g, 5.42 mmol), carbonato de potasio (2.246 g, 16.25 mmol), y dimetilsulfóxido (8.57 mL) en un vial de microondas a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica posteriormente se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se secó *in vacuo*. El residuo se trató con acetato de etilo (4 mL) y diclorometano (4 mL) y se purificó utilizando cromatografía con gel de sílice (acetato

de etilo en hexanos al 5-100%) sobre 1.2 L. Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo en hexanos al 10%, se filtró, se lavó con hexanos y se secó *in vacuo* para proporcionar la (*R*)-2-bromo-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-amina (602.0 mg, 2.126 mmol, 39.3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 283.1 $[M]^+$, 285.1 $[M+2]^+$.

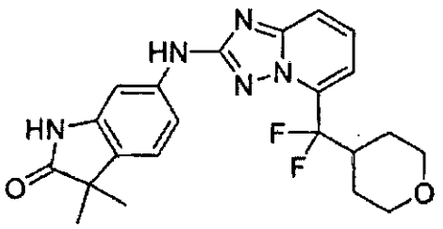
B. (*R*)-2-Bromo-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-5-amina. La (*R*)-2-bromo-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-amina (500.0 mg, 1.766 mmol) se suspendió en 1,2-dimetoxietano (8.83 mL) y se enfrió a 0°C. La reacción se purgó con nitrógeno seguido por la adición de hidruro de sodio (89.0 mg, 3.53 mmol, 95%). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. Se agregó iodometano (330.0 µL, 5.30 mmol) a gotas y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16h. Se agregó acetato de etilo a la reacción y se dejó agitar durante 1 min seguido por una extracción con acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. Los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida y se purificaron utilizando cromatografía con gel de sílice en una Emrys Biotage SP1 (acetato de etilo en hexanos al 10-100%) sobre 1.2L. Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida para proporcionar la (*R*)-2-bromo-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-amina (373.8 mg, 1.258 mmol, 71.2% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 297.1 $[M]^+$, 299.1 $[M+2]^+$.

C. (*R*)-3,3-Dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-

il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (230.0 mg, 0.251 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (291.0 mg, 0.502 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calor hasta que estuviese muy caliente y posteriormente se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (347.0 mg, 1.255 mmol), (*R*)-2-bromo-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-amina (373.0 mg, 1.255 mmol) y carbonato de cesio (1227.0 mg, 3.77 mmol) en un recipiente sellable con una barra de agitación. El recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 80°C durante 16h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo utilizando acetato de etilo y agua, seguido por salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en mínimo acetato de etilo y se purificó utilizando cromatografía con gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 0-100%) sobre 1.2 L. Las fracciones deseadas se combinaron, y los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. El residuo se trató con dioxanos (4.0 mL) y HCl 4N en dioxanos (1.0 mL) y se calentó a 70°C durante 6h. Los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. Los sólidos se tomaron o recuperaron en hexanos, se filtraron, se lavaron con hexanos, y se secaron *in vacuo* para proporcionar la (*R*)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona como una sal de clorhidrato (222.2 mg, 0.518 mmol, 41.3% de rendimiento, ee 100%). ^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.34 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*= 8.6, 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*= 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*= 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J*= 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.97 (m, 1H), 3.99 (td, *J*= 8.5, 4.9 Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.61 - 3.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.23 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 393.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 126: 6-(5-(Difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona



A. 2-Bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina. Se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (0.845 mL, 6.45 mmol) a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (0.400 g, 1.290 mmol) en cloroformo (5 mL) en un recipiente sellable. Se sopló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 4 h y posteriormente a 40°C durante 12 h. La mezcla resultante se vertió sobre acetonitrilo (20 mL) con agitación y posteriormente se diluyó con metanol (10 mL). La solución amarilla resultante se concentró en un evaporador rotatorio y posteriormente se purificó utilizando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo en hexano al 5-50%) para entregar la 2-bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (0.317 g, 0.954 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.04 (d, *J*= 8.98 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*= 7.42, 8.98 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*= 1.17, 7.42 Hz, 1H), 3.82 - 3.92 (m, 2H), 3.28 (td, *J*= 3.71, 11.03 Hz, 2H), 3.06 - 3.24 (m, 1H), 1.42-1.58 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -109.11 (d, *J*= 14.93 Hz, 2F); MS (ESI) *m/z* 332.2 $[M]^+$, 334.2 $[M+2]^+$.

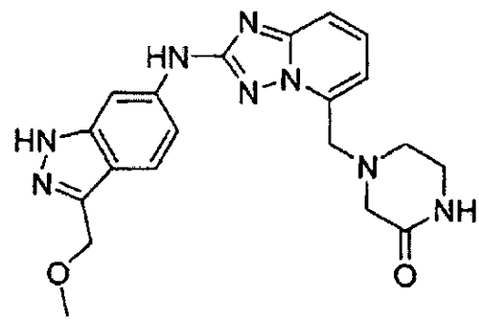
B. 6-(5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.085 g, 0.093 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.108 g, 0.187 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calor hasta que estuviese muy caliente y posteriormente se agregó a 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.284 g, 1.027 mmol), 2-bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-α]piridina (0.310 g, 0.933 mmol), carbonato de potasio finamente molido (0.529 g, 3.83 mmol), y 1,4-dioxano (2 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación. Se sopló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, se filtró a través de Celita, y la torta del filtro se lavó exhaustivamente con acetato de etilo. Las capas del filtrado se separaron en un embudo de separación. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio.

El residuo se tomó en diclorometano y se purificó utilizando cromatografía instantánea (Biotage) (acetato de etilo en hexano al 20-80%) para entregar el 6-(5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.423 g, 0.802 mmol, 86% de rendimiento) como una espuma-sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.97 (s, 1H), 8.22 (d, *J*= 1.56 Hz, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (dd, *J*= 7.03, 8.59 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*= 1.95, 8.20 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 8.20 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*= 1.17, 7.03 Hz, 1H), 3.85 - 3.95 (m, 2H), 3.36 - 3.54 (m, 1H), 3.27 (td, *J*= 2.34, 11.32 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.44 - 1.58 (m, 4H), 1.32 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -109.47 (s, 2 F); MS (ESI) *m/z* 528.4 $[M+1]^+$.

C. 6-(5-(Difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución agitada de 6-(5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.416 g, 0.789 mmol) en ácido acético (7 mL) se calentó a 110°C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 4.5 h. La solución amarilla resultante se cargó sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente una mezcla de 5% hidróxido de amonio, 45% metanol, y 50% diclorometano. El producto se desprendió con el eluente hidróxido de amonio y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 45°C para entregar la 6-(5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-

dimetilindolin-2-ona (0.141 g, 0.330 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.35 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 7.22, 8.79 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 1.95 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, J= 7.81 Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 2H), 3.36 - 3.51 (m, 1H), 3.27 (td, J= 2.54, 11.42 Hz, 2H), 1.42-1.62 (m, 4H), 1.23 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -109.47 (d, J= 14.93 Hz, 2F); MS (ESI) m/z 428.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 127: 4-((2-(3-(Metoximetil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona



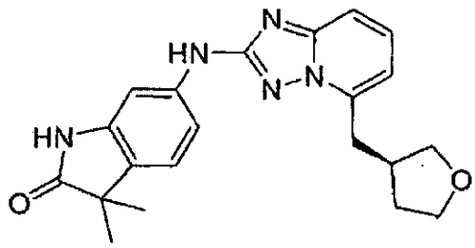
A. 4-((2-(3-(Metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.074 g, 0.081 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.094 g, 0.163 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó brevemente con una pistola de calor hasta que estuviese muy caliente y posteriormente se agregó a 3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (0.250 g, 0.813 mmol), 4-((2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.252 g, 0.813 mmol), carbonato de potasio finamente molido (0.461 g, 3.33 mmol), y 1,4-dioxano (2 mL) en un recipiente sellable con una barra de agitación.

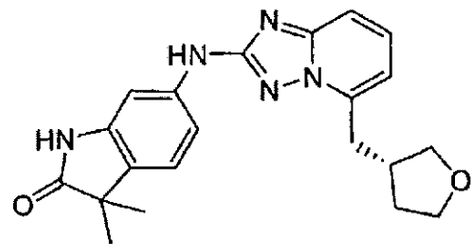
Se sopló nitrógeno para expulsar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 100°C durante 5.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con metanol al 20% en diclorometano con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con metanol al 20% en diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, se disolvió en DMSO y metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 15-70% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente hidróxido de amonio al 5% en metanol. El producto se desprendió con el eluente hidróxido de amonio al 5% en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 45°C para entregar la 4-((2-(3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.133 g en pureza del 90%, 0.223 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido amarillo.

B. 4-((2-(3-(Metoximetil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona. Se agregó HCl 6 M en agua (0.410 mL, 2.459 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2-(3-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona (0.132 g, 0.246 mmol) en etanol (5 mL) a 60°C. La mezcla

resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 60°C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 12 h. El solvente se removió en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMSO caliente, se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 5-30% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente hidróxido de amonio al 5% en metanol. El producto se desprendió con el eluente hidróxido de amonio al 5% en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a 45°C para entregar el producto deseado (0.012 g, 0.030 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.67 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.19 (d, J= 1.17 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 3H), 7.24 (dd, J= 1.76, 8.79 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 7.03 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17 - 3.27 (m, 4H), 2.80 (t, J= 5.27 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 407.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 128: (*R*)-3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona y (*S*)-3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona





A. *N*-(6-(Tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida. Una solución de *N*-(6-bromopiridin-2-il)pivalamida (5.0 g, 19.5 mol) en tolueno se enfrió a 3-5°C, y se agregó una solución de cloruro de isopropil magnesio en tetrahidrofuran (24.4 mL, 2 M) a gotas durante un periodo de 1 h mientras que se mantenía la temperatura debajo de 5°C. Después la mezcla resultante se agitó en 5°C durante 12 h, se agregó *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida seca (4.65 g, 29.3 mol) durante 20 min en 10-15°C, y la mezcla se agitó durante 30 min en esa temperatura. La mezcla de reacción se apagó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 5-50%) para entregar la *N*-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida (4.8 g, 89% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.46 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.87 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.22 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

B. *N*-(6-(Hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida. A una solución de *N*-(6-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piridin-2-il)pivalamida (4.7 g, 17.0 mmol) en etanol (30 mL) se agregó borohidruro de sodio (1.30 g, 34.0 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Cuando se consumió el material de inicio, la mezcla de reacción se apagó con agua, y se concentró. El residuo se lavó con agua y se secó para entregar la *N*-(6-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (4.0 g, 85% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.16 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2=8.4 Hz, 1H),

8.02 (br s, 1H), 7.71 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.12-3.68 (m, 6H), 2.63 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

C. *N*-(6-((Tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida. A una solución de *N*-(6-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (3.95 g, 14.2 mmol) y trietilamina (1.44 g, 14.2 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.62 g, 14.2 mmol) en 0°C, y la solución resultante se agitó en 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido acético (5 mL). Se agregó polvo de cinc (4.62 g, 71 mmol), y la mezcla se agitó en 40°C toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (10 mL), y se neutralizó a pH=9 con solución de hidróxido de sodio acuoso (5N). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó, se concentró, y se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 10-50%) para entregar la *N*-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (2.8 g, 75% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.08 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.62 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

D. 6-((Tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina. Una mezcla de *N*-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-il)pivalamida (2.8 g, 10.7 mmol) e hidróxido de potasio en solución acuosa (10 mL, 2 M) se agitó en 100°C durante 12 h.

La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50%) para entregar la 6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina (1.5 g, 78% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.08 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.66 (s, 1H).

E. 5-((Tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina. Una solución de 6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-2-amina (1.5 g, 8.4 mmol) y carbonisotiocianatidato de *O*-etilo (1.1 g, 8.4 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando se consumió el material de inicio, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (15 mL) y etanol (15 mL). Se agregó una solución de mezcla de solución de clorhidrato de hidroxilamina (2.9 g, 42 mmol) y *N*,*N*-etildiisopropilamina (3.26 g, 25.3 mmol) en una mezcla de etanol y metanol (v/v, 1:1, 20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en 70°C toda la noche. Los volátiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50%) para entregar la 5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (1.7 g, 93% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 7.34 (m, 2H), 6.64 (dd, J_1=1.6 Hz, J_2=6.4 Hz, 1H), 4.56

(br s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.08 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (s, 1H).

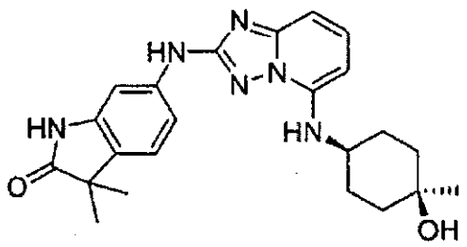
F. 3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona. Una mezcla desgasificada de 5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (700 mg, 3.21 mmol), 6-iodo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (1.6 g, 3.85 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (294 mg, 0.32 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (372 mg, 0.64 mmol), y carbonato de cesio (2.09 g, 6.42 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 h, se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Los volátiles se removieron bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50%) para proporcionar la 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (500 mg, 31% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* 508.4 $[M+1]^+$.

G. (*R*)-3,3-Dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona y (*S*)-3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona. A una solución de 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)indolin-2-ona (500 mg, 0.95 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 mL), y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se concentró bajo vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de dioxano (10 mL) y solución de amoniaco acuoso (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, el solvente se removió, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa en fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 24-54% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 13 min) para entregar la 3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (200 mg, 54% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral (Instrumento: Berger MultiGram™ SFC, Mettler Toledo Co, Ltd; Columna: OJ 250mm*20mm, 5um; Fase móvil: A: CO_2 Supercrítico, B: EtOH, A:B= 65:35 en 40 mL/min; Temperatura de la Columna: 38°C; Presión de Boquilla: 100 Bar; Temperatura de Boquilla: 60°C; Temperatura de Evaporador: 20°C; Temperatura de Regulador: 25°C; Longitud de onda: 220 nm). El primer enantiómero eluyó en 8.42 min (35 mg, 96.14% ee): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.34 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 378.2 $[M+1]^+$. El segundo enantiómero eluyó en 8.90 min (36 mg, 100% ee): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.57 (t, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.8

Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.34 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 378.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 129: *cis*-6-(5-(4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

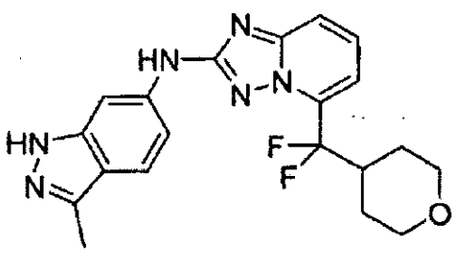


A. *cis*-4-(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol. Una mezcla de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (639 mg, 2.3 mmol), *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol (300 mg, 2.3 mmol), y trietilamina (464 mg, 4.6 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) se agitó en 125°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50%) para entregar el *cis*-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol (150 mg, 53% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.56 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.83 (t, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.70 (m, 8H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 326.6 $[M+1]^+$.

B. *cis*-6-(5-(4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una mezcla de *cis*-4-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-

α]piridin-5-ilamino)-1-metilciclohexanol (400 mg, 1.2 mmol), 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (340 mg, 1.2 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (69 mg, 0.12 mmol), y carbonato de cesio (585 mg, 1.8 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó, posteriormente se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (55 mg, 0.06 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó en 100°C bajo nitrógeno toda la noche. El dioxano se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50%) para entregar la *cis*-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (100 mg, 20% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.47 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.71 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.28 (m, 11H); MS (ESI): *m/z* 421.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 130: 5-(Difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina



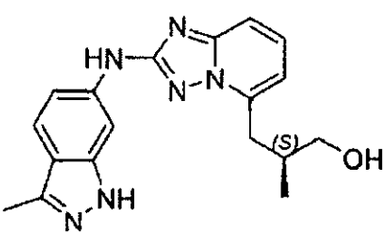
A. 2-Bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina. Se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (4.26 mL, 32.2 mmol) a una solución agitada de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-

il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (2 g, 6.45 mmol) en cloroformo (40 mL) en un matraz de alta presión bajo nitrógeno. El matraz se selló y se calentó a 50°C durante 16 h. La reacción se apagó con metanol (1 mL). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los orgánicos se lavaron con salmuera y posteriormente se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexano al 5-50%), para entregar el producto deseado (1.7 g, 5.12 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 334.2 $[M+2]^+$.

B. 5-(Difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina. A una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.082 g, 0.090 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.105 g, 0.181 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó 3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-amina (0.209 g, 0.903 mmol), 2-bromo-5-(difluoro(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (0.3 g, 0.903 mmol) y carbonato de potasio finamente molido (0.372 g, 2.69 mmol). La mezcla resultante se selló y se agitó en 120°C durante 3h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol al 50% en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC preparativa en

fase inversa (acetonitrilo al 20-70% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotatorio y se agregó ácido clorhídrico acuoso 6M (25 mL) y se agitó durante 5h. El solvente se removió en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó utilizando HPLC semi-preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 5-40% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, durante 39 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron sobre una columna de intercambio iónico Strata X-C a partir de Phenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol, y posteriormente hidróxido de amonio al 10% en metanol caliente. El producto se desprendió con el hidróxido de amonio al 10% en metanol y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se cristalizó a partir del acetato de etilo en hexano y se secó bajo alto vacío en 40°C para entregar el producto deseado (0.165 g, 0.414 mmol, 45.9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.41 (s, 1H) 10.00 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.81 (d, *J*= 8.59 Hz, 1H) 7.62-7.75 (m, 1H) 7.56 (d, *J*= 8.59 Hz, 1H) 7.30 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H) 7.24 (dd, *J*= 8.79, 1.76 Hz, 1H) 3.92 (d, *J*= 10.93 Hz, 2H) 3.38 - 3.58 (m, 1H) 3.27 (td, *J*= 11.13, 3.12 Hz, 2H) 2.44 (s, 3H) 1.40-1.66 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 399.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 131: (*S*)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol



A. 3-(2-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo. A una mezcla de *N*,*N*-di-*ter*-butoxicarbonil-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina (3.0 g, 7.26 mmol) y tetraquistrifenilfosfino paladio (0) (2.097 g, 1.815 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó a temperatura ambiente tetrahidrofuran seco (12.10 mL). Una solución 0.5 M de bromuro de (*R*)-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)cinc(II) en tetrahidrofuran (43.6 mL, 21.78 mmol) posteriormente se agregó puro y la reacción se agitó en 65°C durante 3 h. La reacción se apagó con hielo y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Lentamente se separó una gran cantidad de sales a partir de los extractos amarillo brillante. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en un pequeño volumen de diclorometano, el sólido se removió mediante filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (acetato de etilo en hexanos al 5-100% seguido por metanol al 10% en acetato de etilo). El producto eluyó como una mezcla de producto protegido con mono-Boc y desprotegido, contaminada con óxido de trifenil fosfino. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a un aceite amarillo que se volvió una espuma bajo vacío. El 3-(2-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (*S*)-metilo (3.6 g, 8.29 mmol, >95% de rendimiento) contaminado con 3-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo y óxido de trifenil fosfino se aisló sin intento adicional de remover el

contaminante; MS (ESI) *m/z* 235.2 $[M+1-Boc]^+$.

B. 2,2,2-trifluoroacetato 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (*S*)-metilo. Una suspensión de una mezcla de 3-(2-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo y 3-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (*S*)-metilo (1.1 g, 3.29 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató a temperatura ambiente con ácido trifluroacético (5.0 mL, 64.9 mmol) y la reacción se agitó en temperatura ambiente durante 3 h. Los solventes se removieron bajo presión reducida y el aceite naranja resultante se suspendió en metanol (3 mL). El sólido se removió mediante filtración y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa inversa (acetonitrilo al 10-65% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, 30 min, 1 corrida). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El 2,2,2-trifluoroacetato 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (*S*)-metilo (0.511 g, 1.467 mmol, 44.6% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 7.76 (ddt, *J*= 1.00, 7.80, 9.76 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*= 8.98 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 235.3 $[M+1]^+$.

C. 2-metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propanoato de (*2S*)-metilo. Una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)-2-metilpropanoato de (S)-metilo (0.25 g, 0.718 mmol), 6-

bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (0.254 g, 0.861 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.083 g, 0.144 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.066 g, 0.072 mmol), y carbonato de cesio (1.403 g, 4.31 mmol) en dioxano (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 75°C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de biotage (acetato de etilo en hexanos al 5-100%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El 2-metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propanoato de (*2S*)-metilo (0.201 g, 0.448 mmol, 62.4% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.89 (d, *J*= 1.56 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*= 1.17, 5.47 Hz, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 1H), 5.55 - 5.68 (m, 1H), 3.92 (d, *J*= 11.32 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*= 2.73 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*= 5.86 Hz, 3H), 3.48 (dd, *J*= 6.64, 10.15 Hz, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 3H), 2.38 - 2.45 (m, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.59 (br s, 2H), 1.22 (dd, *J*= 1.95, 6.64 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 449.6 $[M+1]^+$.

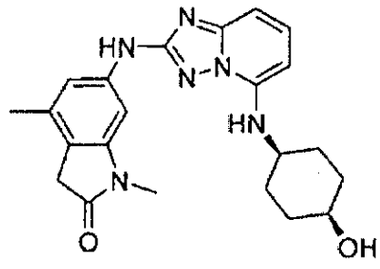
D. (*2S*)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol. Una suspensión de 2-metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propanoato de (*2S*)-metilo (0.2 g, 0.446 mmol) en tetrahidrofuran seco (1.784 mL) se enfrió a -78°C y se hizo reaccionar con una solución 1.0 M de

hidruro de litio aluminio en tetrahidrofuran/heptano (0.892 mL, 0.892 mmol). Después de 30 min en baja temperatura, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El (*2S*)-2-metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol (0.191 g, 0.454 mmol, rendimiento cuantitativo) se aisló como un sólido de color café claro, que se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.85 (s, 1H), 8.25 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (d, *J*= 8.59 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*= 7.81 Hz, 1H), 4.64 - 4.73 (m, 1H), 3.88 - 3.98 (m, *J*= 12.00 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.36 - 3.50 (m, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 1H), 2.30 - 2.47 (m, 5H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.58 (br s, 2H), 0.87 - 1.00 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 221.3 $[M+1]^+$.

E. (*S*)-2-Metil-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol. Una suspensión de (*2S*)-2-metil-3-(2-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol (0.111 g, 0.264 mmol) en metanol (2.0 mL) se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa 6.0 N de ácido clorhídrico (1.0 mL, 6.00 mmol) y la reacción se agitó en 40°C durante 30 min. El solvente posteriormente se removió bajo presión reducida proporcionando un sólido blanco grisáceo. El residuo se

purificó mediante HPLC semi-preparativa (acetonitrilo al 10-60% + ácido trifluoroacético al 0.1% en agua + ácido trifluoroacético al 0.1%, 2 corridas, 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se neutralizaron con una solución acuosa 1.75 M de carbonato de potasio. Tras la remoción del solvente orgánico, se formó un precipitado blanco que se colectó mediante filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. El sólido se secó bajo alto vacío durante 2 h. El (*S*)-2-metil-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-α]piridin-5-il)propan-1-ol (0.056 g, 0.166 mmol, 63.1% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.31 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 3H), 7.22 (d, *J*= 8.98 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*= 6.64 Hz, 1H), 4.56 - 4.67 (m, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 3.14 - 3.25 (m, 1H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, *J*= 7.03 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*= 6.64 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 337.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 132: *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona



A. *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolina-2,3-diona. Una mezcla de 6-bromo-1,4-dimetilindolina-2,3-diona (0.34 g, 1.338 mmol), *cis*-4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (0.446 g, 1.804 mmol), carbonato de cesio (1.308 g, 4.01 mmol),

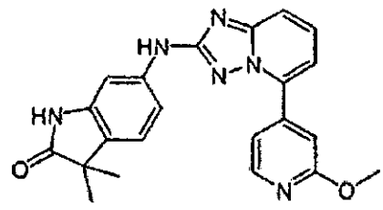
tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (0.245 g, 0.268 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.310 g, 0.535 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se desgasificó durante 2 min y posteriormente se agitó en 90°C durante 17h. La solución de reacción enfriada se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con diclorometano y metanol. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0.22 g, 39.1% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 421.5 $[M+1]^+$.

B. *cis*-6-(5-(4-Hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona.

Una suspensión de *cis*-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolina-2,3-diona (200 mg, 0.476 mmol) en hidrato de hidrazina (4.6 mL, 95 mmol) se calentó a 140°C en un microondas durante 2.25 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano). El sólido resultante se trituró con metanol y etanol, para entregar el producto del título como un sólido amarillo (60 mg, 31% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.53 (br s, 1H), 7.43 (t, *J*= 8.20 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (d, *J*= 1.56 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*= 8.20 Hz, 1H), 6.22 (d, *J*= 7.81 Hz, 1H), 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.69 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 407.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 133: 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-

2-ona



A. 2-Bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina. Una solución desgasificada de 2,5-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (540 mg, 1.96 mmol), ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico (300 mg, 1.96 mmol), solución de carbonato de sodio saturado (3.92 mL), y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (143 mg, 0.196 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100°C durante 5 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 5-25%) para entregar la 2-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (340 mg, 57% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm) 8.28 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 304.9 $[M+1]^+$.

B. 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de 2-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridina (334 mg, 1.1 mmol), 6-amino-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (303 mg, 1.1 mmol), carbonato de cesio (717 mg, 2.2 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (127 mg, 0.22 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (101 mg, 0.11 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno

durante 1.5 h. El solvente se removió, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 5-100%) para entregar el 6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-óxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (230 mg, 42% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 501.1 $[M+1]^+$.

C. 6-(5-(2-Metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona. Una solución de 6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *ter*-butilo (230 mg, 0.46 mmol) en una solución de clorhidrato metanólico (10 mL, 2 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LCMS mostró que se consumió el material de inicio. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y se purificó mediante una HPLC preparativa en fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 35-65% + ácido trifluoroacético al 0.075% en agua + ácido trifluoroacético al 0.075%, durante 15 min) para entregar la 6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona como una sal de ácido trifluoroacético, que se convirtió a una sal de clorhidrato (102 mg, 55.4% de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ (ppm) 8.53 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); MS (ESI): *m/z* 401.2 $[M+1]^+$.

5.2 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

5.2.1 Protocolo del Ensayo SyK HTRF

Los compuestos se prepararon a una concentración de 1.5 mM en DMSO seguido por diluciones a un tercio en placas de polipropileno de 294 pozos Greiner. Entonces se llevó a cabo

una dilución 1:4 de los compuestos por transferencia de 8 µl/pozo de las placas de polipropileno a 24 µL/pozo de Amortiguador de Ensayo en placas negras de 384 pozos Costar 3710. Las cinasas (13 µL/pozo) o Amortiguador de Ensayo solamente (controles de contexto; HEPES 50 mM pH 7.6, DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0.01% de Triton X100, 0.01% de BSA y EDTA 0.1 mM) se agregaron a placas negras de 384 pozos Costas 3710 para los ensayos HTRF (Carna Biosciences) y el compuesto se agregó desde la placa de dilución 1:4. La mezcla inicial de Syk (ATP 87.5 µM, Péptido de Sustrato 80 nM (American Peptide Company 332722) se agregó y la mezcla se incubo a la temperatura ambiente por 1 hora. La solución de Detención Syk (EDTA 120 mM en amortiguador de dilución) se agregó entonces a la placa de ensayo Syk HTRF y se incubo a la temperatura ambiente en un agitador para 2 minutos. La Mezcla de Anticuerpo Syk (4.86 µg/mL de Estreptavidina DyLigth 647 (Pierce 21824); 1 µg/mL Eu-Anti-Fosfotirosina de Lance (PerkinElmer AD0069)) se agregó a la placa de ensayo Syk HTRF y la mezcla se incubo adicionalmente a la temperatura ambiente por >4h. la fluorescencia resuelta en el tiempo se leyó en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos HTRF se realizaron usando excitación a 320 nm, retardo de 60 µs, emisiones de 665 y 615. Los datos se expresan por la división de 665 nm entre las emisiones de 615 nm.

5.2.2 Ensayo de Enzima HTRF-Uligera PLK1

El ensayo descrito a continuación se diseña para medir la actividad de la PLK1 cinasa vía la transferencia de fosfato a un sustrato peptídico. El ensayo de PLK1 cinasa se llevó a cabo en una placa negra de 384 pozos (#Cat de Corning: 3710) a un volumen final de 25 µL. La ATP se usó a

una concentración final de 3 µM, 1X Km aparente. La PLK1 cinasa se compró en Carna Biosciences (#cat: 05-157) y se diluyó en el Amortiguador de Ensayo (HEPES 50 mM pH 7.6, DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0.01% de Triton X-100, 0.01% de BSA, EDTA) para dar una concentración final del ensayo de 15 ng/pozo (11 nM). El sustrato peptídico, el Péptido Ulight-p70 S6K (Thr389) y El anticuerpo Europio-anti-fosfo-p70 S6k (Thr389) se compraron en PerkinElmer (#cat: TRF0126, TRF0214), el compuesto de prueba se diluyó en 100% de DMSO y se agregaron 0.5 µL a 14.5 µL de cinasa. Se permitió que la enzima y el compuesto se equilibraran a la temperatura ambiente por 15 minutos. La reacción se inició con la adición de 10 µL de 2.5X ATP y 2.5X del péptido ULight-p70S6K (condición de ensayo final a 25 nM) en Amortiguador de Ensayo. Se permitió que las reacciones procedieran por 90 minutos antes de agregar 10 µL de Solución de Detención/mezcla de Detección (EDTA 14 mM, Eu-anti-fosfo-p70 AB final 0.5 nM). Después de 30 minutos de incubación a la temperatura ambiente, las reacciones se leyeron en el Envision (excitación a 330 nm y filtros de emisión a 665 nM y 615 nM).

Los compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan un valor de IC_{50} <10 µM con algunos compuestos que tienen una IC_{50} < 1 µM, y otros una IC_{50} de <0.1 µM.

5.2.3 <u>Protocolo del Ensayo FLT3 HTRF</u>

Los compuestos de prueba se prepararon a una concentración de 1.5 mM en DMSO seguido por diluciones a un tercio en placas de polipropileno de 394 pozos de Greiner. Se realizó entonces una dilución 1:4 de los compuestos por la transferencia de 8 µL/pozo de las placas de polipropileno a 24 µL/pozo de Amortiguador de Ensayo (HEPES 50 mM pH 7.6,

DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0.01% de Triton X100, 0.01% de BSA y EDTA 0.1 mM) en placas negras de 384 pozos Costar 3573. La cinasa (13 µL/pozo de 154 ng/mL de FLT3, SignalChem F12-11G-95) o Amortiguador de Ensayo solamente (controles de contexto) se agregaron a placas negras de 384 pozos de Costar 3573 y el compuesto (2 µL/pozo) se agregaron desde la placa de dilución 1:4. La mezcla de sustrato/detección (10 µL/pozo)(ATP 1250 µM, Péptido Biotinilado de Precursor de Gastina (Tyr 87) 500 nM (Cell Signaling Technology 1310), 1.65 µg/mL (30 nM) se agregó Estreptavidina DayLight 649 (Pierce 21845), 750 ng/mL de Wu-Anti-Fosfotirosina de Lance (PerkinElmer AD0069)) y la mezcla se incubó a la temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron entonces 10 µL/pozo de una mezcla de EDTA 60 mM/0.01% de Triton X100 a la placa de ensayo FLT3 HTRF y se mezclaron en un agitador por 2 minutos. La mezcla se incubó entonces a la temperatura ambiente por >1h. La florescencia resuelta con el tiempo se leyó en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos HTRF se llevaron a cabo usando excitación de 320 nm, retardo de 60 µs, emisión de 665 nm y 615 nm. Los datos se expresaron como la división de las emisiones de 665 nm y 615 nm.

Se ha demostrado que los compuestos de heteroarilo como se describen aqui tienen o tendrán un valor de IC_{50} <10 µM, con algunos compuestos que tienen una IC_{50}<1 µM y otros una IC_{50}<0.1 µM.

5.2.4 <u>Protocolo del Ensayo JAK2 HTRF</u>

Los compuestos de prueba se repararon a una concentración de 15 mM en DMSO seguido por diluciones a un tercio en placas de polipropileno de 394 pozos Greiner. Se realizó una dilución 1:4 de los compuestos por la transferencia de 8 µL/pozo de las placas de polipropileno a

24 µL/pozo de amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM pH 7.6, DTT 1mm, $MgCl_2$ 10 mM, 0.01% de Triton X100 y EDTA 0.1 mM) en placa negras de 284 pozos de Costar. La cinasa (13 µL/pozo de 4.6 ng/mL de JAK2, Millipore 14-511) o amortiguador de ensayo solamente (controles de contexto) se agregaron a placas negras de 384 pozos Costar 3573 y el compuesto (2 µL/pozo) se agregó de la placa de dilución 1:4. Se agregó el sustrato/mezcla de detección (10 µL/pozo) (DyLight 647-Estreptavidina 30 nM (Pierce 21824), 750 ng/mL de Eu-fosfo-Tirosina PerkinElmer AD0069), ATP 37.5 µM y Péptido biotinilado FLT3 50 nM (Tyr 589) (Cell Signaling Technology 1305) y la mezcla se incubó a la temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron entonces 10 µL/pozo de una mezcla EDTA 60 nm/0.01% de Triton X100 a la placa de ensayo JAK2 HTRF y se mezclaron en un agitador por 2 minutos. La mezcla se incubó adicionalmente a la temperatura ambiente por >1h. la fluorescencia resuelta en el tiempo se leyó en las placas de ensayo en un PerkinElmer EnVision. Los ensayos HTRF se realizaron usando excitación a 320 nm, retardo de 60 µs, emisión de 665 nm y 615 nm. Los datos se expresaron por la división de 665 nm entre las emisiones de 615 nm.

Los compuestos de heteroarilo como se describen aqui han demostrado tener, o se demostrara que tienen un valor de IC_{50} <10 µM, con algunos compuestos que tienen una IC_{50}<1 µM, y otros una IC_{50} <0.1 µM.

5.2.5 Protocolo del Ensayo Función Syk: expresión de CD69 en células B primarias estimuladas con anti-IgM

Las células B primarias se purificaron de preparaciones de células revestidas Buffy obtenidas de donadores humanos saludables en el Banco de Sangre de San Diego (SDBB). Las

células se mantuvieron en RPM!/10% de FBS. Las células se contabilizaron y la densidad de las células se ajustó a 1 mln/mL en el medio de cultivo RPMI. Se preparó una placa de pre-tratamiento del compuesto en un formato de placa de fondo redondo de 96 pozos, con suficiente volumen celular para cubrir el número deseado de células, asumiendo 50 mL de células/pozo en la placa de tratamiento. En una placa de 96 pozos separada. Los compuestos se diluyeron 1:50 en medio de cultivo RPMI. 22 µL de la solución del compuesto diluido se agregaron a 200 µL de células en la placa de pre-tratamiento del compuesto. La mezcla se colocó en un incubador de cultivo de tejidos por 30-60 minutos. Se prepararon 20 µg/ml de solución de anti-IgM en medio de cultivo RPMI, y se agregaron 50 µL por pozo en una nueva placa de fondo redondo de 96 pozos (placa de estimulación celular). Se agregaron 50 µL de las células pre-tratadas con el compuesto a la placa que contenía el anti-IgM, usando un pipeteador de canales múltiples y la mezcla se incubó por 12-14 horas a 37°C. Enseguida de la incubación, la placa se hizo girar a 1200 rpm por 5 minutos y el medio se removió. Se agregaron 100 µL de la solución de anticuerpo CD69 por pozo, la placa se golpeo ligeramente, después se incubó en la oscuridad a la temperatura ambiente por 30 minutos. Enseguida de los 30 minutos de la incubación, la placa se hizo girar, y se calentó una vez con 250 µL, de amortiguador de tinción después se hizo girar para recuperar la pelotilla de células final la cual se suspendió en 100 µL de amortiguador de tinción y se leyó en el citómetro por % de positivos.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan un valor de IC_{50} <10 µM, con

algunos compuestos que tienen una IC_{50} <1 μM, y otros una IC_{50} <0.1 μM.

5.2.6 Ensayo Funcional Syk: Secreción de beta-hexosaminidasa dependiente de IgE, por la línea de mastocitos humanos LAD2

Las células LAD2 (NIH; Kirshembaum, et al., Leucemia Research 27:677-682, 2003) se colocaron en un formato de 96 pozos, se sensibilizaron a través de PCER con NP-IgE, y se desgranularon por entrecruzamiento con NP_{16}-BSA. Los sobrenadantes se recolectaron y los componentes de los gránulos secretorios que incluyen la beta-hexosaminidasa se midieron en varios ensayos calorimétricos.

En pocas palabras, las células LAD2 se desprendieron suavemente de un frasco de cultivo, se recolectaron, y se hicieron girar a 1200 rpm por 5 minutos. El medio de cultivo gastado se recuperó y se guardo y las células se resuspendieron en 0.8-1 millón/mL en medio gastado. 100 μL de 0.5 ug/mL de NP-IgE se colocaron sobre placas en el medio de cultivo gastado en una placa de 96 pozos de fondo redondo. 100 μL de células se agregaron a la placa y se colocaron de nuevo en un incubador de cultivo de tejidos por 12-14 horas para sensibilizar las células y cargar los receptores de PCER. Enseguida de una incubación de 12-14 horas la placa se hizo girar a 1200 rpm por 5 minutos. El medio se extrajo con un pipeteador de canales múltiples las pelotillas de células se resuspendieron en 100 mL de amortiguador de Tyrode Modificado. Se permitió que las células reposaran por 3.5 horas en un incubador de tejidos. Los compuestos se diluyeron 1:50 en amortiguador de Tyrode Modificado y después se agregaron 11 μL de la solución del compuesto a cada pozo (dando una concentración final de 0.2% en DMSO). El compuesto se pre-incubó por 30-60 minutos en un incubador de cultivo de

tejidos. Enseguida de la pre-incubación se agregaron 12 µL de 1.0 ng/mL de NP_{16}-BSA diluida en amortiguador de Tyrode Modificado, haciendo un volumen total en el pozo de 123 mlul. Se puede usar Ionomicina a una concentración final de 100 nm en lugar de NP-BSA como un control independiente de Syk para la estimulación. La placa se incubó en un incubador de cultivo de tejidos por 90 minutos. Enseguida de la incubación la placa se hizo girar a 1200 rpm por 5 minutos, y 75 µL del sobrenadante (SN) se transfirieron a una placa de 96 pozos vacía para almacenamiento. El SN restante se removió de la placa de células y se desechó- 125 µL de Triton 0.1% en amortiguador de Tyrode Modificado se agregaron a la pelotilla de células, se pipeteó arriba y abajo para desintegrar las células por lisis y la mezcla se incubó en hielo por 15 min. 30 µL de SN de la placa de almacenamiento o 5 µL del lisado de la pelotilla de células más 25 µL de solución de Triton al 0.1% se agregaron a una placa de 96 pozos de fondo plano en una disposición similar para la placa final leída. 150 µL de sustrato PNAG se agregaron a todos los pozos y la placa se incubó a 37°C por 1 hora. Se agregaron 10 µL de solución de detención (glicina 0.32 M. 2.4 g/100 mL; carbonato de sodio 0.2M, 2.5 g/100 mL) a cada pozo y la placa se leyó inmediatamente a 405 nm. Los datos se expresan como % de liberación por pozo (después de restar el fondo de todos los pozos) = 100 x (SN/(SN+6 x lisado celular)).

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan un valor de IC_{50} <10 µM, con algunos compuestos que tienen una IC_{50} <1 µM, y otros una IC_{50} de <0.1 µM.

5.2.7 <u>Ensayo basado en macrófagos derivados de CD14+</u>

Monolitos CD13+ humanos criopreservados se aislaron de la sangre periférica de donadores saludables seleccionados, dando G-CSF (Neupogeno) por 4 días para movilizar las células a la sangre periférica (Lonza). Los monolitos CD14+ se aislaron usando selección inmunogénica positiva dirigida contra CD14. Las células se cultivaron en medio de cultivo que contenía RPMI 1640, 10% de FBS y Penicilina + Estreptomicina y después se colocaron sobre placas a 50,000 células/200 µL/pozo de Medio de Cultivo suplementado con 100 ng/mL de GM-CSF (Pepro Tech) por 5 días en un incubador a 50% de CO_2 y 37°C, para diferenciar las células en macrófagos. Enseguida de la diferenciación, los macrófagos derivados de CD14+ se pre-trataron con el compuesto por 30 minutos y se estimularon con IgG anti humana de cabra conjugada a Biotina-SP (Jackson ImmunoResearch Labs) por 8 horas en un formato de 96 pozos en un incubador a 5% de CO_2 y 37°C. Enseguida de la incubación, se recolectaron 100 µL/pozo de sobrenadante y se transfirieron a una nueva placa de fondo en Y de 96 pozos para la medición de la TNF-α usando 1 ensayo de citosina de TNF-α humana de Mesoscale Discovery.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan un valor de IC_{50}< 10 µM, con algunos compuestos que tienen una IC_{50}<1 µM, y otros una IC_{50} < 0.1 µM.

5.2.8 <u>Protocolo del Ensayo del Biomarcador Syk: medición de fosfoBLNK por PhosFlow en Ramos estimulados con anti-IgM</u>

Células de linfoma de células B Ramos (clon RA1, CRL1596; ATCC) se suspendieron 1 mil/mL en medio de cultivo gastado. Una placa de pre-tratamiento con el compuesto se preparó en un formato de placa de 96 pozos de fondo redondo con suficiente volumen celular para cubrir el número deseado

de pozos, asumiendo 50 µL de células/pozo en la placa de tratamiento (por ejemplo, para 4 pozos se agregaron 200 µL de células) en una placa de 96 pozos separada los compuestos se diluyeron 1:50 en medio de cultivo gastado. Se agregaron 22 µL del compuesto diluido a 200 µL de células en la placa de pre-tratamiento del compuesto y la placa se colocó de nuevo en el incubador de cultivo de tejidos por 30-60 minutos. 50 µL de IgM anti-humano de cabra del fragmento F(ab´) anti-IgM (AffiniPure) (Jackson, Cat. 109-006-129, 1.3 mg/mL) (40 µg/mL en medio de cultivo gastado) por pozo se agregaron en una placa de fondo redondo de 96 pozos (placa de estimulacion de células). Usando un pipeteador de canales múltiples, 50 µL del las células pre-tratadas con el compuesto de agregaron rápidamente a la placa que contenía anti-IgM, y la placa se colocó de nuevo en el incubador de cultivo de tejidos por 10 minutos. A todos los pozos de la placa de estimulación celular se agregó un volumen igual (100 µL) de reactivo CytoFix pre-calentado y la placa se colocó de nuevo en el incubador de cultivo de tejidos por 10 minutos, después de hizo girar a 1200 rpm por 5 minutos. El medio se vacío suavemente y la placa se manchó en seco. Perm/Amortiguador de Lavado (100 µL) se agregó a todos los pozos y la placa se dejo a la temperatura ambiente por 10 minutos, después se hizo girar a 1200 rpm por 5 minutos. El medio de vacío suavemente y la placa se manchó en seco. Las células se lavaron entonces tres veces con 200 µL de Amortiguador de Tinción de BSA (BD Pharmingen, cat 554657), la placa se hizo girar y el sobrenadante se removió. 100 µL de solución de anticuerpo pBLNK (Pe de ratón anti-fosfoBLNK (pY84, BD Pharmingen, cat 558442) por pozo se agregaron a la placa, se

mezclaron suavemente y después se incubaron en la oscuridad a la temperatura ambiente por 30 min. La placa se lavó una vez con 200 µL de Amortiguador de Tinción BSA, se hizo girar y el sobrenadante se removió. La pelotilla final se células se suspendió en 100 µL de Amortiguador de Tinción BSA y se leyó en un citómetro.

Los Compuesto de Heteroarilo tienen, o se espera que tengan una IC_{50} por debajo de 30 µM, en este ensayo, con algunos compuestos que tienen una IC_{50} por debajo de 10 µM, o otros que tienen una IC_{50} por debajo de 1 µM.

5.2.9 Protocolo del Ensayo de Biomarcador Syk: Expresión de pSyk (Y525/526) en células HEK 293 que exresan TEL-Syk inducida por tetraciclina, mediante Transferencia Western en las células

Un clon estable que expresa la proteína Tel-Syk, que contiene el Tel N-terminal (a.a. 1-336) fusionado con el dominio catalítico (a.a. 341-612), se generó en la línea celular HEK 293 T-REx™. Las células se mantuvieron en DMEM/10% de tetraciclina libre de FBS con 0.5 mg/mL de zeocina y 5 µg/mL de blasticidina. Las células se sembraron a 50,000 por pozo en una placa negra de 96 pozos revestida con poli-De-lisina y se dejaron reposar durante toda la noche a 37°C, 5% de CO_2. La expresión de Tel-Sy se indujo con 1 µL/mL de tetraciclina por 6 horas a 37°C, 5% de CO_2. Enseguida de la inducción, las células se trataron con compuestos diluidos por 90 minutos. Después de la incubación del compuesto, las células se fijaron en 150 µL de formaldehído al 4% por 20 min, después se permeabilizaron en PBS + 0.1% de Triton X-100 lavando cinco veces por 5 min para un total de 25 minutos. La placa se bloqueo con 100 µL de amortiguar de bloqueo Odyssey

(Licor) por al menos 90 min, después se incubaron en 100 µL de solución de anticuerpo primario (conejo anti-Syk pY525/526 a 1:1000, y ratón anti-V5 a 1:2500 en amortiguador de bloqueo Odyssey) durante toda la noche a 4°C en una plataforma oscilante. La placa se lavó 5 veces por 5 minutos con PBS + 0.1% de Tween-20 (PBST) en un agitador a la temperatura ambiente. La solución de anticuerpo secundario (anti- conejo AF680 a 1:1000, y anti-ratón IR800 a 1:1000 en amortiguador de bloqueo Odyssey) se agregó a 100 µL por pozo y la placa se incubó por una hora a la temperatura ambiente, con agitación. La placa se lavó entonces 5 veces por 5 minutos con PBST y el amortiguador se removió por aspiración después del lavado final. La placa se exploró en el Licor Odyssey y la expresión de pSyk se normalizó a V5.

Los Compuestos de Heteroarilo tienen, o se espera que tengan una IC_{50} por debajo de 30 µM en este ensayo, con algunos compuestos que tienen una IC_{50} por debajo de 10 µM, y otros que tienen una IC_{50} por debajo de 1 µM.

5.2.10 Ensayo Funcional de Syk: Ensayo de Viabilidad de Cell-Titer Glo, en células SUDHL-4, SU-DHL-5 y Pfeiffer

El ensayo se diseño para medir la actividad citotóxica de los Compuestos de Heteroarilo en células DLBCL. Células SU-DHL-4, SU-DHL-5 y Pfeiffer se obtuvieron de DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures). El medio de cultivo fue RPMI-1640 suplementado con 10% de suero de bocvino (FBS) y 100 unidades/mL de penicilina/100 µg/mL dwe estreptomicina.

En concreto, 100 µL de una suspensión de células que contenía 10,000 células se colocó en cada uno de los pozos de placas de pozos de pared opaca. Los compuestos y los

controles se diluyeron serialmente en DMSO y medio de cultivo de acuerdo con el protocolo de dilución de compuestos estándar. 11 µL de las diluciones de los compuestos, incluyendo el control de DMSO, se agregaron por triplicado a las células, sañudo un pipeteador de repetición. Esto dio la concentración final de 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, y 0.3 µM (conteniendo 0.2% de DMSO en cada pozo. Después de 72 h de tratamiento con el compuesto, se determinó la viabilidad celular con el Reactivo CellTiter-Glo de acuerdo con el protocolo del fabricante. En concreto, 100 µL del Reactivo CellTiter-Glo reconstituido se agregaron a cada pozo de la placa de 96 pozos. Las señales de luminiscencia se midieron usando el lector de microplacas Victor 2. Se calculó la IC_{50} para cada pozo usando el control de DMSO como 100%.

Los Compuestos de Heteroarilo tienen, o se espera que tengan, una IC_{50} por debajo de 30 µM en este ensayo. Con algunos compuestos que tienen una IC_{50} por debajo de 10 µM, y otros que tienen una IC_{50} por debajo de 1 µM.

5.2.11 Ensayo de Selección de células cancerosas

Todas las líneas celulares de canceres hematológicos y sólidos, a menos que se indique se otra manera, se obtuvieron de fuentes comerciales (ATCC, DMSZ, NCI, o CellTrends) OCI-LY-3 y OCI-LY-10 se obtuvieron de Dr. Louis Straudt. Todas las líneas de canceres hematológicos, a menos que se indique de otra manera se mantuvieron en RPMI 640 suplementado con 10% de suero fetal de bovino. Las células OCI-LY-4, OCI-LY-7, OCI-LY-10 se mantuvieron en IMDM + 20% de plasma humano 5y B-mercaptoetanol 55 µM. Todas las líneas de cáncer de mama, a menos que se indique de otra manera, se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal de bovino. Las

células BT-20, CAL-120, CAL-51, CAL-85-1, MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-468, UACC-812 se mantuvieron en DMEM suplementado con 10% de suero de bovino. Las células MCF-12A se mantuvieron en DMEM/F12 + 5% de suero de caballo 20 ng/mL de EGF, 100 ng/mL de toxina de cólera, 0.01 mg/mL de insulina, y 500 ng/mL de hidrocortisona.

Todas las líneas celulares de cáncer se optimizaron en cuanto a la densidad y el tiempo en placas de 384 pozos. Para las líneas celulares de canceres hematológicos 40 µL de las células se colocaron sobre placas a un densidad óptima y se les permitió desarrollarse a 37°C/5% de CO_2, y después se trataron con una dilución serial del Compuesto de Heteroarilo. Después de 72 horas se midió la viabilidad celular usando CellTiterGlo (Promega) y se leyó por luminiscencia. Para las líneas celulares de cáncer de mama, diluciones seriales del Compuesto se colocaron en puntos vía un surtidor acústico en placas de 384 pozos vacías, y se almacenaron a -20°C hasta por 1 mes. Cuarenta µL de células se colocaron entonces en las placas y se les permitió crecer por 96 horas a 37°C/5% de CO_2. Después de 96 horas, la viabilidad celular se midió usando CellTiterGlo (Promega) y se leyeron por luminiscencia. Los resultados se expresaron como una IC_{50}, la cual es la concentración del compuesto requerida para inhibir 50% de las células de control no tratadas. Los resultados también se expresan como GI_{50}, la cual es la concentración del compuesto requerida para inhibir el crecimiento de las células de control no tratadas durante las 96 horas de tratamiento con el compuesto.

Algunas de las líneas celulares típicas de canceres humanos que pueden ser usadas en el ensayo anterior son:

AU565, BT-20, BT-474, BT-483, BT-549, CAL-120, CAL-51, cAL-85-1, CAMA-1, DU4475m EFM-19, EFM-192A, HCC1143m HCC1187, HCC1428, HCC1500, HCC1569, HCC1937, HCC1954, HCC202, HCC2157, HCC38, HCC70, HS578y, KPL-1, MCF10A, MCF12A, MCF7, MDA-MB-134-VI, MDA-MB-157, MDA-B-175-VI, MDA-MB-231, MDA-MB-361, MDA-MB-415, MDA-mV-435, MDA-MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-468, NCI/ADR-RED, SK-Br-3, T47de, UACC-812, ZR-75-1, ZR-75-30, como representantes de líneas celulares de cáncer de mama; y BL-41, CCRF-CEM, Daudi, DG-75, DOHH-2, EHEB, Farage, GRANTA-519, HL-60, HT, JEKO-1, JIYOYE, JVM02, K562, KARPAS-1106P, Karpas-231, KARPAS-299, Kaspas-422, Kasumi-1, Kasumi-2, Kasumi-3, Kg-1, KM-H2, KMS-12-PE, KOPN-8, L-1236, L-363, LP-1, MEC-1, MHH-PREB-1, Mino, MN-60, MOLM-13, Molt-4, NALM-19, Namalwa, Namalwa CSN/70, NCI-H929, OCI-LY-10, OCI-LY-19, OCI-LY-3, OCI-LY-7, OPM-2, Pfeiffer, RAMOS, RC-K8, REC-1, RI-1, EL, RPMI-8226, SC-1, SK-mM-2, SER, SU-DHL-1, SU-DHL-10, SU-DHL-16, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, Y-DHL-8, Tanque, THP-1, TOLEDO, U266B1, Y-698-M, WSU-DLCL2, WSU-FSCCL, WSU-NHL como representantes de las líneas de células de canceres hematológicos.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan, un valor de IC_{50} o de GI_{50} <10 µM, con algunos compuestos que tienen IC_{50} o GI_{50} <1 µM, y otros una IC_{50} o GI_{50} <0.1 µM.

5.2.12 Actividad Citotóxica en células CLL

PBMC congeladas de pacientes de CLL (Conversant Healthcare Systems, Inc.) se descongelaron, se lavaron una vez y se suspendieron en RPMI (Invitrogen) suplementada conm 10% de FBS (HyClone) a 1 millón de células/mL. Típicamente, las PBMC que presentan más de 90% de blastocitos CD19+CD5+ se

evaluados por citometría de flujo (usando anticuerpos de BD Biosciences) se usaron para los ensayos. Las células se cultivaron en placas de 96 pozos. Los Compuestos de Heteroarilo se agregaron en 100 µL de medio en concentraciones variantes desde 0.001 a 10 µM. Los compuestos pueden ser agregados de forma individual o en combinación con otros agentes (por ejemplo, lenalidomida a 0.1 a 10 µM, fludarabina de 0.01 a 10 µM o CD40L (Invitrogen) a 1 a 100 ng/mL). Las células se incubaron por 3 días.

Alternativamente, las células pueden ser pre-tratadas durante toda la noche con los segundos agentes activos en 50 mL (dosificar como arriba) y después se tratan con los Compuestos de Heteroarilo (0.0001 a 10 µM) y se incuban por 3 días adicionales.

La actividad citotóxica se midió mediante Anexxin V/7AAD (BD Pharmingen) usando el citómetro de flujo FACSArray. Los datos se analizaron usando el programa FlowJo. Los resultados se expresaron ya sea como porcentaje de células apoptóticas (células Annexin V positivas) o el porcentaje de células viables (células Annexin V negativas).

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen o se espera que tengan un valor de IC_{50} <10 µM, con algunos compuestos que tienen una IC_{50} <1 µM, y otros una IC_{50} <0.1 µM.

5.2.13 <u>Anafilaxis Cutanea Pasiva In vivo y reacción de Arthus en Ratas</u>

Inyección intradérmica de los anticuerpos específicos para dinitrofeno (DNP; IgE anti-DNP de rata (PCA) o IgG anti-DNP (reacción de Arthus)) seguido por inyección intravenosa (IV) del antígeno (DNP-BSA) provoca una respuesta inflamatoria rápida caracterizada por la desgranulación de

los mastocitos, filtración vascular y deposición de complejos inmunológicos en los sitios de la inyección. En este modèlo, los compuestos de prueba se administran en varios puntos de tiempo antes de la administración del antígeno. Una solución de IgE anti-DNP de rata (dilución 1:1000) se inyecta intradérmicamente. Veinticuatro horas después se administra una inyección intravenosa de DNP conjugado a albúmina de suero de bovino (DNP-BSA; 1 mg/Kg de peso corporal) en solución que contiene 2% de tinte azul de Evans. El grado de edema se mide en la piel del dorso de ratas CD/IGS usando el tinte azul de Evan como un indicador del edema local del tejido. El tinte se extrae del tejido enseguida de incubación con formamida y la absorbancia de este extracto se lee a 610 nm.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui, tienen o se espera que tengan un valor de ED_{50} <100 mg/kg, con algunos compuestos que tienen un ED_{50} <10 mg/kg, y otros un ED_{50} de <1 mg/kg.

5.2.14 Modelo de artritis inducida por colágeno in vivo (CIA), en ratas

La artritis reumatoide (RA) se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones que lleva eventualmente a destrucción irreversible del cartílago. Los complejos inmunológicos que contienen IgG son abundantes en el tejido sinovial de los sujetos con RA. El CIA es un moldeo animal aceptado ampliamente de RA que resulta en la sinovitis inflamatoria crónica caracterizada por formación de pannus y la degradación de las articulaciones. En este modelo, la inmunización intradérmica con un colágeno tipo II nativo, emulsificado con el auxiliar incompleto de Freund, resulta en

una poliartritis inflamatoria en un periodo de 10 a 11 días y la destrucción posterior de las articulaciones en 3 a 4 semanas.

En concreto, el colágeno tipo II de porcino se emulsifica 1:1 con auxiliar incompleto de Freund y ratas de Lewis hembras se inyectan intradérmicamente en 10 sitios en el área dorsal, usando 100 µL de colágeno por sitio, en el día 0. Comenzando el día de la aparición de la artritis (Día 0) los animales se dosifican con el control de vehículo o el compuesto. Las extremidades traseras se califican diariamente en cuanto a la severidad clínica de la artritis usando un método estandarizado basado en el grado de inflamación de las articulaciones. Se obtienen radiografías de las extremidades traseras al final del estudio y estos miembros se analizan en cuanto a los cambios histopatológicos. Los anticuerpos IgG para el colágeno nativo pueden ser medidos.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui tienen, o se espera que tengan un valor de ED_{50} <100 mg/kg, con algunos compuestos que tienen un ED_{50} <10 mg/kg, y otros un ED_{50}<1 mg/kg.

5.2.15 <u>Modelo de Cáncer por Xenoinjerto</u>

Las líneas celulares de canceres humanos se inyectan en ratones desnudos atímicos. Para las células mantenidas in vitro, los tumores se generan inyectando en los ratones números de células determinados con precisión. Para los tumores los cuales se propagan mejor in vivo, fragmentos de los tumores de ratones donadores se implantan en números pequeños de ratones, para el mantenimiento, o números grandes de ratones para el inicio del estudio. Un diseño de estudio de eficacia típico involucra la administración de uno o más fármacos a los ratones que portan el tumor. Adicionalmente,

se administran y se mantienen de manera similar agentes quimioterapéuticos de referencia (control positivo) y controles negativos. Las rutas de administración pueden incluir la ruta subcutánea (SC), intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), intramuscular (IM) y oral (PO). Durante el curso del estudio se realizan mediciones de los tumores y los pesos corporales, y se registran la morbidez y la mortalidad. También se pueden realizar necropsias, estudios de histopatológica, bacteriología, parasicología, serología y PCR, para mejorar el entendimiento de la enfermedad y la acción del fármaco.

Algunas de las líneas celulares de canceres humanos típicos que pueden ser usados en los modelos de xenoinjerto anteriores son: las líneas celulares MD AMB-231, MCF7, MKDA-MB-435, y Y-47D- de cáncer de mama; las líneas celulares KM 12, HCT-15, COLO 205, HCT-116 y HT29 de cáncer de colon; las líneas celulares NCI-H460 y A549 para el cáncer de pulmón; CRW22, LNCAP, PC-3, PCC-3, y DU-145 para cáncer de próstata, las líneas celulares LOX-IMVI y A375 para melanoma; las líneas celulares SK-OV-3 y A2780 para el cáncer ovárico; y las líneas celulares CAKI-I, A498, SN12C para el cáncer renal, la línea celular T-87MG para el cáncer de glioma, y SU-DHL-4 para cáncer hematológico.

Los Compuestos de Heteroarilo como se describen aqui, tienen o se espera que tengan un valor de ED_{50} <100 mg/kg, con algunos compuestos que tienen un ED_{50} <10 mg/kg, y otros un ED_{50} <1 mg/kg.

5.2.16 <u>Glomerulonefritis anti-GBM de rata un modelo para la Enfermedad de Goodpasture</u>

Ratas de Sprague-Dawley ingénitas se inmunizaron con 5 mg (subcutáneos) de IgG de oveja en auxiliar completo de

Freund seguido 5 días más tarde (llamado el día 0) por inyección intravenosa de suero de la membrana de basamento glomerular anti-rata de oveja (GBM) (10 mg). La acumulación de neutrófilos y macrófagos en los riñones se midió por inmunecitoquímica (IHC) a las 3 g, 6 h, y 24 h después de la inyección IV de GBM anti-rata de oveja. Después de 24 h, la enfermedad fue progresiva con severidad en aumento de la proteinuria y el desarrollo de daños glomerulares y tubuliontestinales significativos alrededor del día 14. Esto se midió por histología, se recolectó creatinina del suero y orina, para los niveles urinarios de proteína como se evalúa por el método de cloruro de bencetonio (McDowell TL, Benzethonium Chloride method for proteins adapted to centrifugal análisis, Clin Chem 31 (6); 864 (1985). Los animales se dosificaron ya sea con el control de vehículo o el compuesto, ya sea antes o en los puntos de tiempo designados después de la inyección IV del suero de GMB anti-rata de oveja.

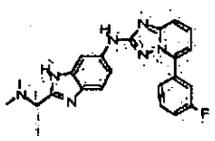
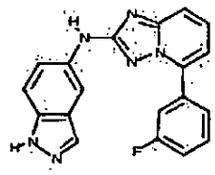
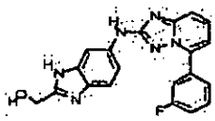
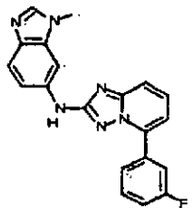
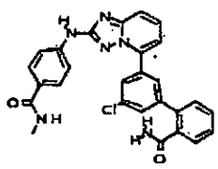
Los compuestos de Heteroarilo como se describen aqui, tienen o se espera que tengan un valor de ED_{50} <100 mg/kg, con algunos compuestos que tienen un ED_{50} <10 mg/kg, y otros un ED_{50} de <1 mg/kg.

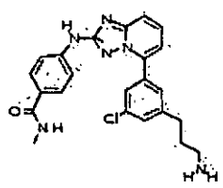
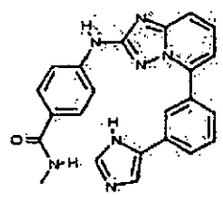
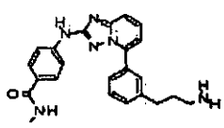
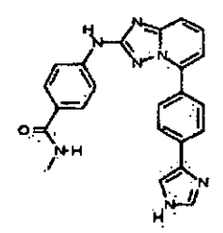
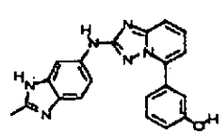
5.3 ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE HETEROARILO

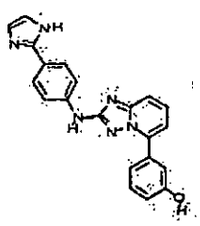
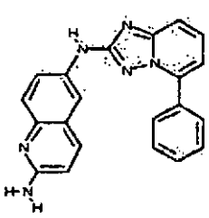
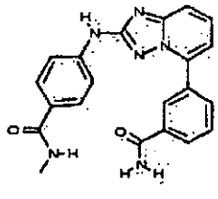
Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 se evaluó en el ensayo Syk HTRF y se encontró que tenían actividad en el mismo, con todos los compuestos que tienen un IC_{50} por debajo de 10 µM en el ensayo, con algunos compuestos que tienen una IC_{50} entre 0.005 nM y 250 nM (nivel de actividad De), algunos una IC_{50} entre 250 nM y 500 nM (nivel de actividad C), algunos una IC_{50} entre 500 nM y 1 µM (nivel de actividad B), y otros

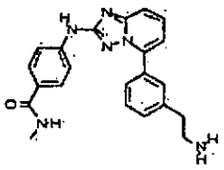
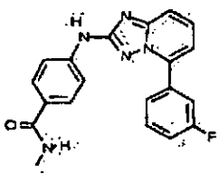
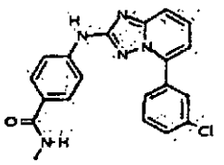
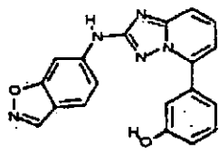
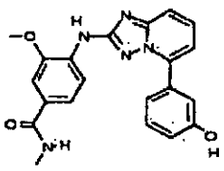
que tienen una IC_{50} entre 1 μM y 10 μM (nivel de actividad A).

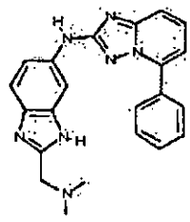
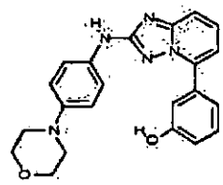
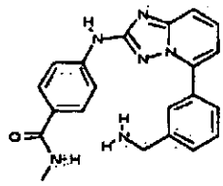
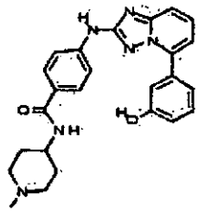
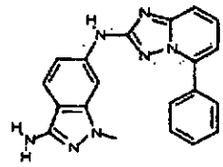
TABLA 1

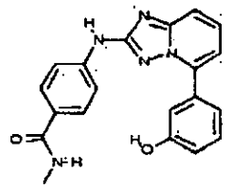
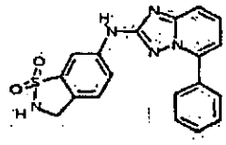
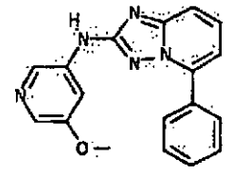
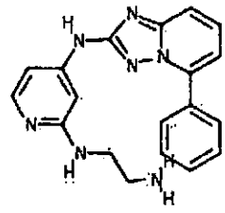
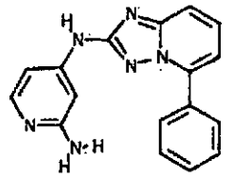
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
1		**N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	401.2	D
2		**5-(3-fluorofenil)-N-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	344.1	D
3		**(6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**	375.1	D
4		**5-(3-fluorofenil)-N-(1metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	359.1	D
5		**3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida**	497.1	D

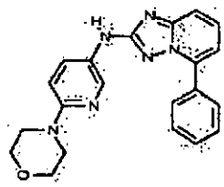
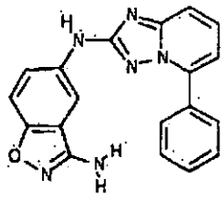
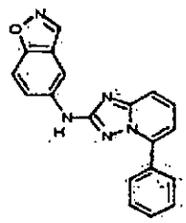
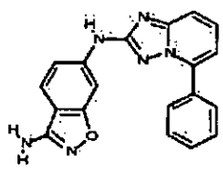
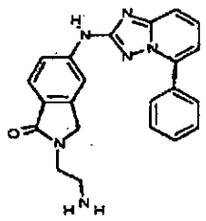
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
6		4-(5-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	435.2	D
7		4-(5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	410.1	D
8		4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	401.5	D
9		4-(5-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	410.1	D
10		3-(2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol	357.1	D

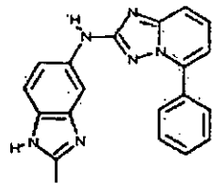
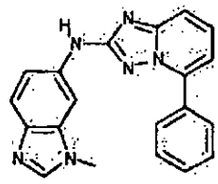
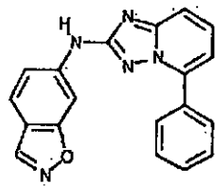
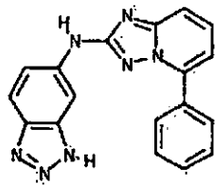
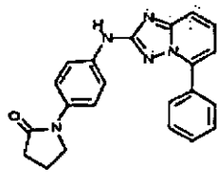
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
16		3-(2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol	368.9	D
17		N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolina-2,6-diamina	353.1	D
18		4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	387.2	B

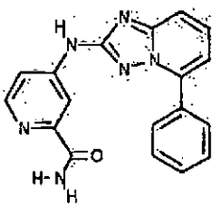
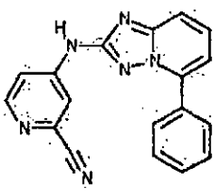
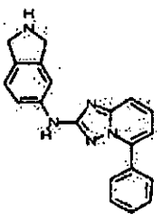
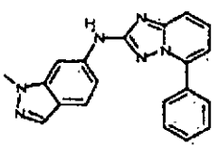
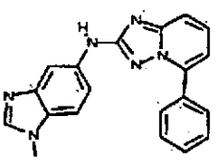
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
11		**4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	387.1	C
12		**4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	362.3	C
13		**4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	378.2	D
14		**3-(2-(benzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol**	343.9	D
15		**4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida**	390.2	B

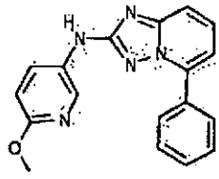
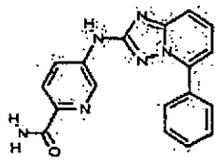
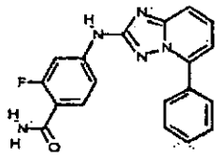
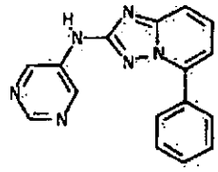
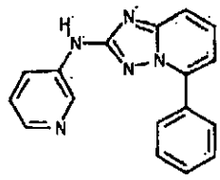
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
31		**N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	384.1	D
32		**3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol**	388.0	D
33		**4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	395.2 [M+23]+	D
34		**4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**	443	D
35		**1-metil-N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H indazol-3,6-diamina**	356.1	D

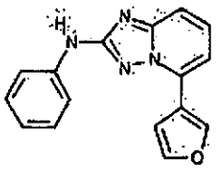
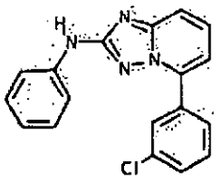
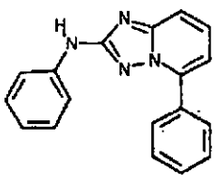
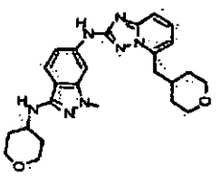
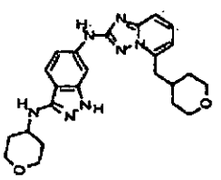
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
36		**4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	360.1	D
37		**N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-amina diona**	377.9	D
38		**N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	318.1	B
39		**N^2-(2-aminoetil)-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridina-2,4-diamina**	346.1	C
40		**N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridina-2,4-diamina**	303.1	B

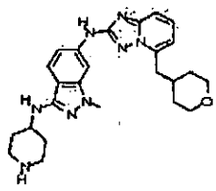
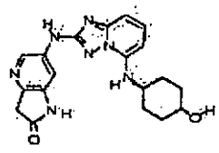
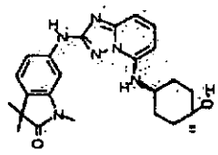
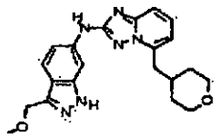
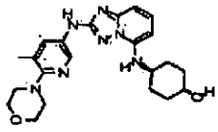
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
41		**N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	373.3	D
42		**N^5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3,5-diamina**	343.1	D
43		**N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-amina**	328.1	D
44		**N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3,6-diamina**	343.1	C
45		**2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	385.1	C

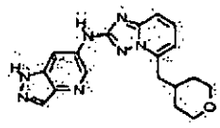
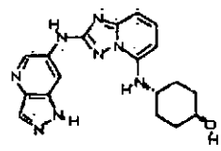
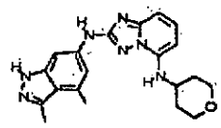
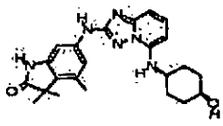
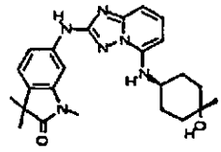
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
46		**N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	341.1	D
47		**N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	341.1	D
48		**N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-benzo[d]isoxazol-6-amina**	328.1	A
49		**N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina**	328.1	D
50		**1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona**	370.5	D

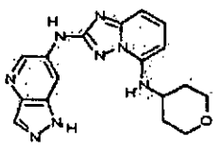
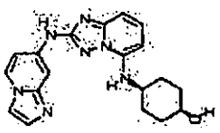
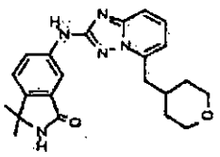
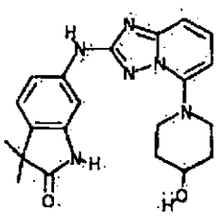
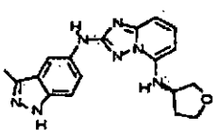
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
51		**4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida**	331.1	A
52		**4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo**	313.1	A
53		**N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	328.1	D
54		**N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	341.1	D
55		**N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	341.1	C

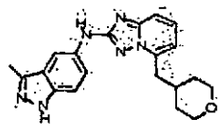
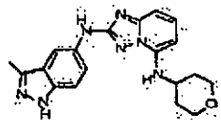
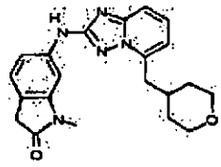
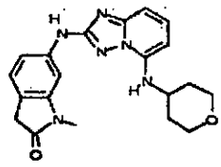
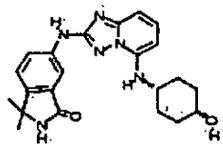
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
71		**N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	318.1	A
72		**5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida**	331.1	A
73		**2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	348.1	A
74		**5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	288.9	A
75		**5-fenil-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	288.1	B

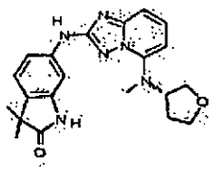
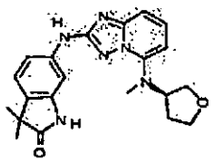
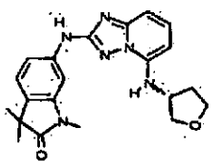
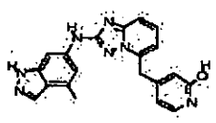
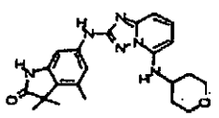
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
96		**5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	277.2	C
97		**5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	320.9	A
98		**N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	286.9	B
99		**1-metil-N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina**	462.4	A
100		**N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina**	448.4	D

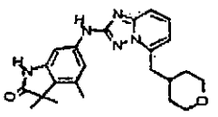
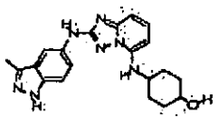
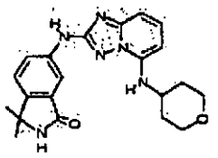
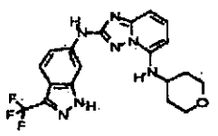
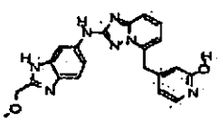
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
101		**1-metil-N^3-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina**	461.4	A
102		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona**	379.3	B
103		**cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona**	435.1	D
104		**N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	393	D
105		**cis-4-(2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	424.5	D

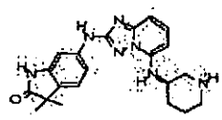
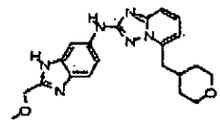
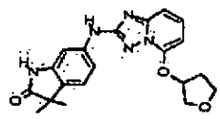
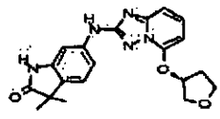
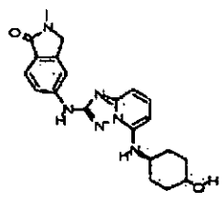
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
106		**N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-amina**	350.2	B
107		**cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	365.3	D
108		**N^2-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-yl)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	378.7	D
109		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3,4-trimetilindolin-2-ona**	421.4	D
110		**trans-6-(5-(4-hidroxy-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona**	435.1	D

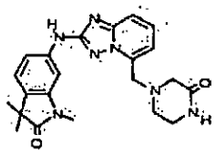
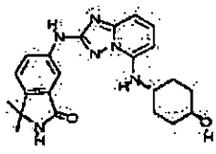
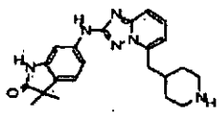
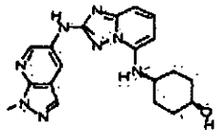
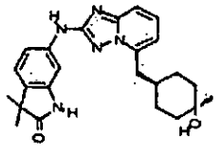
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
111		**N^2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	351.4	A
112		**cis-4-(2-(imidazol[1,2-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	364.6	A
113		**3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	392.1	A
114		**6-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	393.45	D
115		**(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)- N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	350.1	C

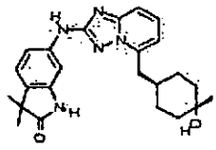
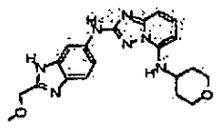
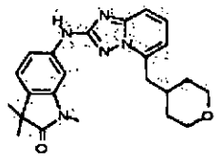
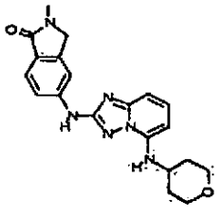
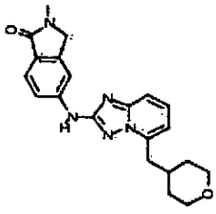
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
116		**N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	363.2	D
117		**N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364.1	B
118		**1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	378	A
119		**1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	379	A
120		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona**	407.1	C

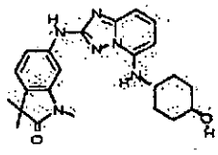
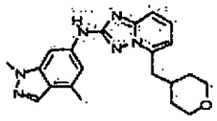
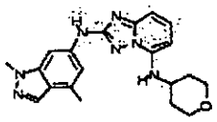
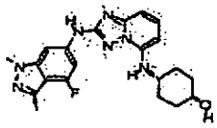
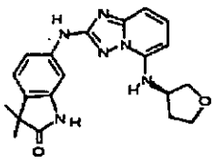
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
121		**(S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	393.2	D
122		**(R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	393.2	D
123		**(R)-1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	393.2	D
124		**4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridina-2-ol**	372.1	D
125		**3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	407.1	D

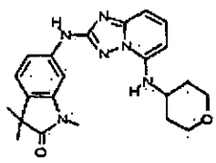
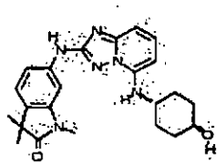
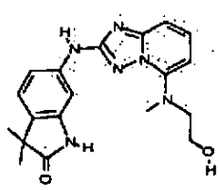
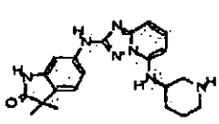
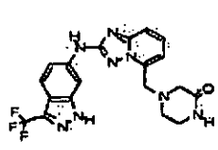
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
126		**3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	406.2	D
127		**trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	378.2	D
128		**3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	393.1	B
129		**N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-5-diamina**	418.3	C
130		**4-((2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridina-2-ol**	402.3	D

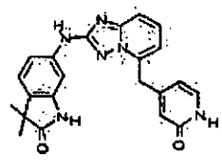
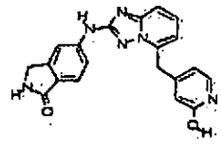
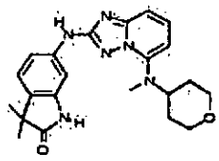
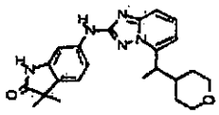
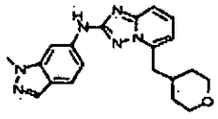
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
131		**(R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	392.6	D
132		**N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	393.2	D
133		**(S)-3,3,dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	380.3	C
134		**(R)-3,3,dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	380.3	D
135		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona**	393.2	D

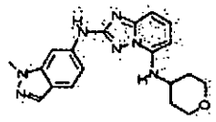
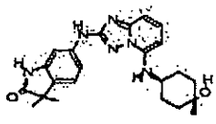
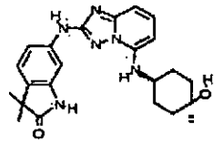
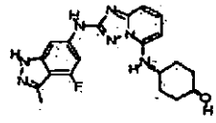
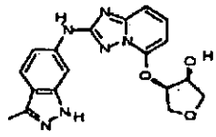
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
136		**1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	420	D
137		**trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona**	407.1	B
138		**3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	391.3	D
139		**cis-4-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	379.3	D
140		**cis-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	420	D

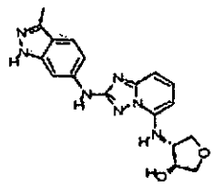
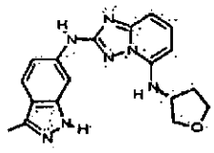
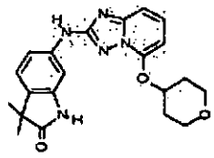
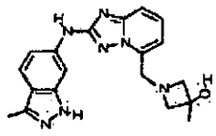
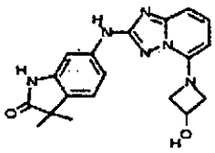
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
141		**trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	420	D
142		**N^2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	394.3	C
143		**1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	406.4	D
144		**2-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	379	A
145		**2-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	378.1	B

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
146		**trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona**	421.2	D
147		**N-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	377.1	D
148		**N^2-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	378.2	D
149		**cis-4-(2-(4-fluoro-1,3-dimetil,1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	410.3	D
150		**(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	379.5	D

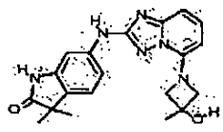
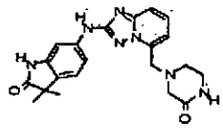
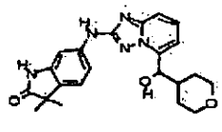
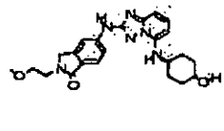
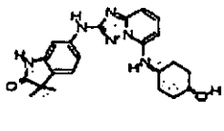
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
151		**1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	406.4	D
152		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona**	421.2	D
153		**6-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	367	D
154		**(S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	392.6	D
155		**4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	431.3	D

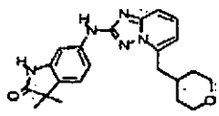
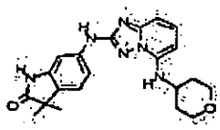
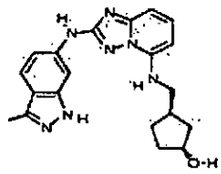
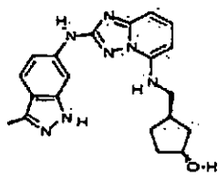
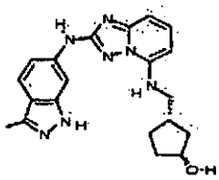
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
156		**3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	401.4	D
157		**5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	373.2	D
158		**3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	407.1	D
159		**3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	406.2	D
160		**N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	363.3	D

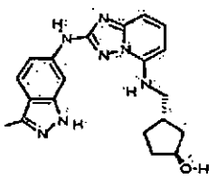
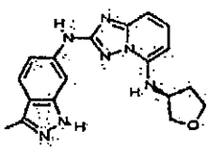
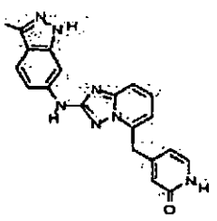
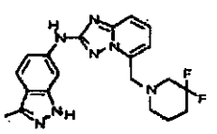
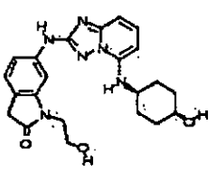
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
161		**N^3-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364.2	D
162		**trans-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	421.2	D
163		**cis-6-(5-(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin -2-ona**	421.3	D
164		**cis-4-(2-(4-fluoro-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5- ilamino)ciclohexanol**	396.3	D
165		**(±)-cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofuran-3-ol**	367.37	C

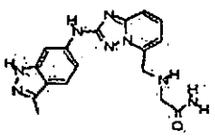
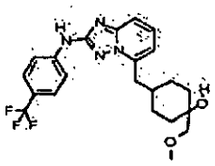
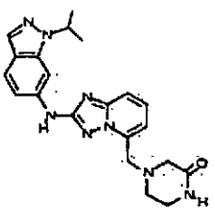
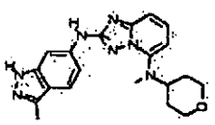
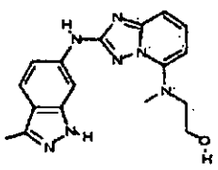
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
166		**(±)-trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofuran-3-ol**	366.39	D
167		**(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	350.6	D
168		**3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-one**	394.3	D
169		**3-metil-1-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)azetidin-3-ol**	364.3	C
170		**6-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	365.1	D

571

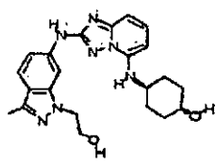
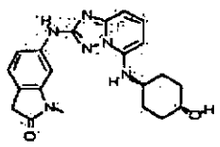
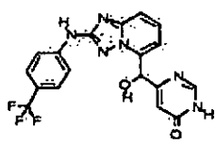
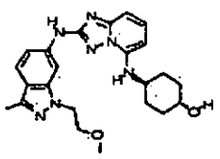
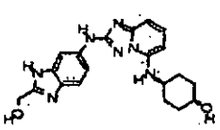
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
171		**6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	379.3	D
172		**3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	406.2	D
173		**6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	408.3	C
174		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona**	437.3	D
175		**trans-6-(5-(4-hidrociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	407.3	D

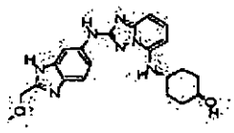
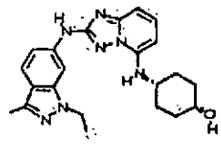
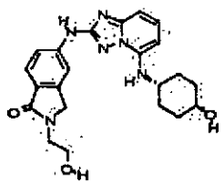
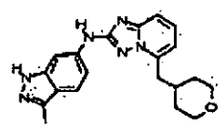
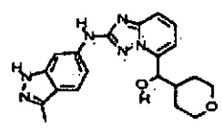
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
176		**3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2- ona**	392.3	D
177		**3,3,-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	393.2	D
178		**(1S,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol**	378.5	D
179		**(1R,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol**	378.5	D
180		**(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol**	377.9	D

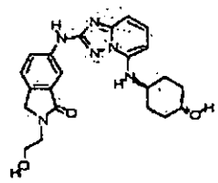
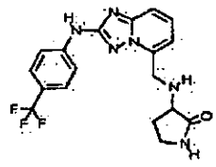
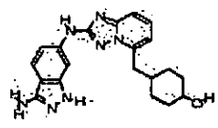
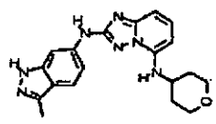
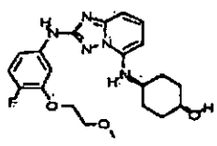
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
181		**(1S,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol**	378.3	D
182		**(S)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	349.8	C
183		**4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona**	371.7	D
184		**5-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	398.3	D
185		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-(2hidroxietil)indolin-2-ona**	423.2	C

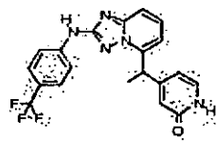
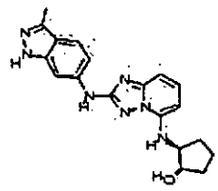
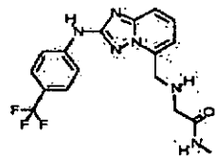
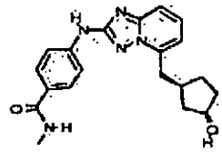
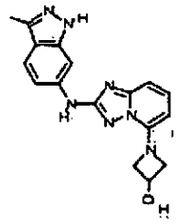
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
186		**2-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida**	351.5	D
187		**cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenialmino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol**	435.5	B
188		**4-((2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	405.4	D
189		**N^5-metil-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	378.2	D
190		**2-(metil(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-il)amino)etanol**	338.3	D

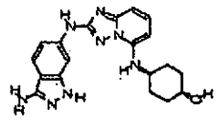
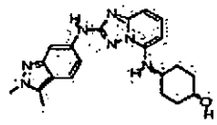
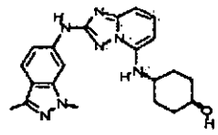
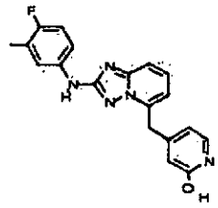
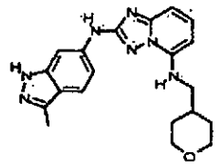
575

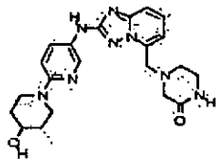
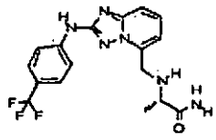
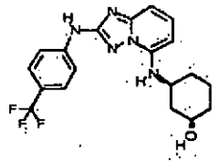
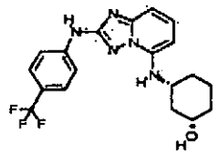
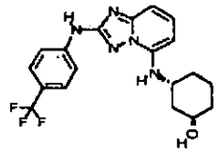
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
191		**cis-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	422.3	D
192		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona**	393.3	D
193		**6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona**	402.7	D
194		**cis-4-(2-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	436.3	C
195		**cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	394.3	D

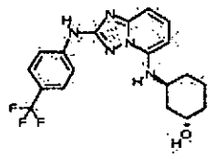
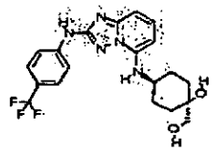
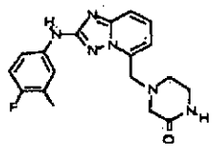
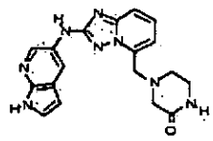
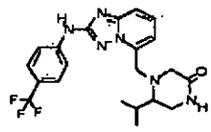
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
196		**cis-4(2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	408.3	D
197		**cis-4-(2-(1-etil-3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	406.3	D
198		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona**	423.3	D
199		**N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	363.3	D
200		**(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol**	379.2	B

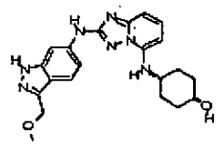
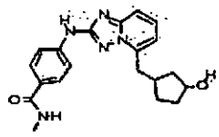
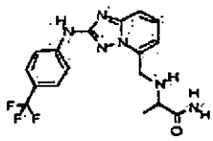
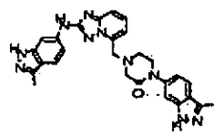
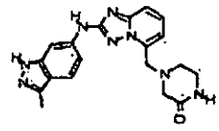
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
206		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona**	423.3	A
207		**(±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona**	391.1	A
208		**4-((2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol**	378.3	D
209		**N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364.2	D
210		**cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	416.2	D

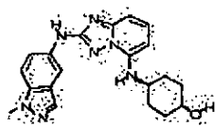
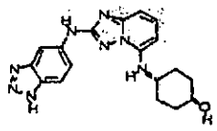
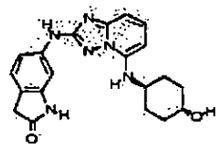
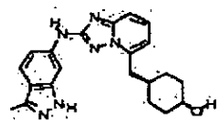
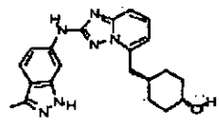
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
211		**4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona**	400.2	D
212		**(1S,2S)-2-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	364.3	D
213		**N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida**	379.1	A
214		**4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida(diastereómero 2)**	366.1	A
215		**1-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidin-3-ol**	336.2	D

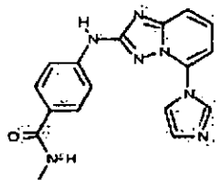
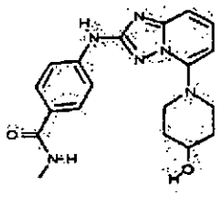
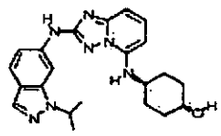
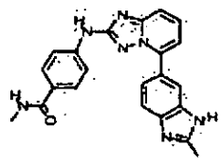
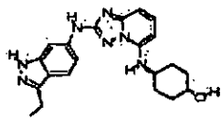
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
216		**cis-4-(2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	379.4	D
217		**cis-4-(2-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.47	D
218		**cis-4-(2-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.47	D
219		**4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol**	348.9	D
220		**N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	378.1	C

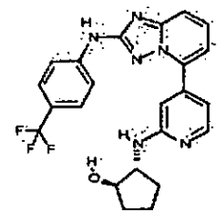
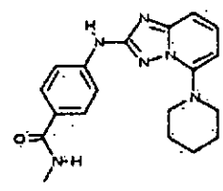
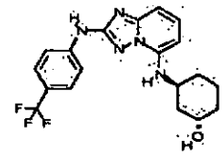
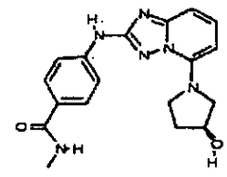
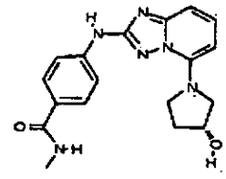
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
221		**4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metil)piperazin-2-ona**	423.3	B
222		**(S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida**	379	A
223		**cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino) ciclohexanol (enantiómero 1)**	392.2	A
224		**cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2)**	392.2	A
225		**trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1)**	392.2	D

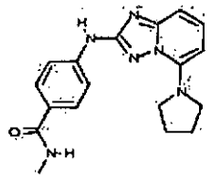
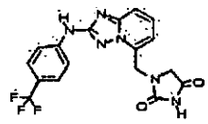
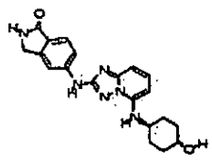
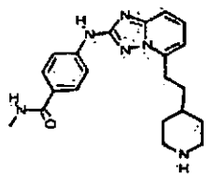
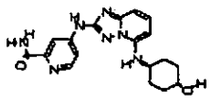
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
226		**trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2)**	392.2	B
227		**cis-1-(hidrometil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	422.2	D
228		**4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	355.2	C
229		**4-((2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	363.3	D
230		**(±)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	433.2	A

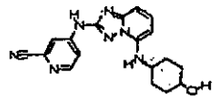
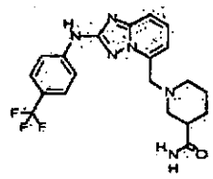
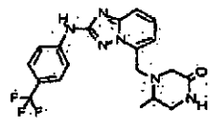
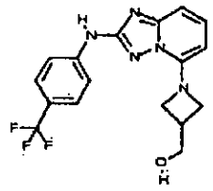
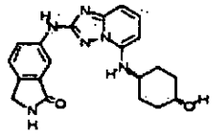
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
231		**cis-4-(2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	408.2	D
232		**4-(5-((3-hidrociclopentil)metil)-[1,2,4|triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1)**	366.1	A
233		**(±)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida**	379.2	B
234		**1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-|1,2,4|triazolo|1,5-a|piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	507.4	A
235		**4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	377.1	D

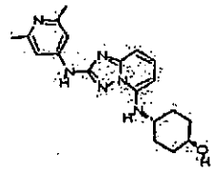
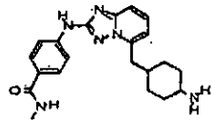
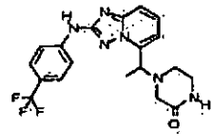
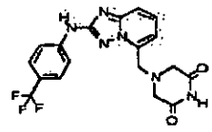
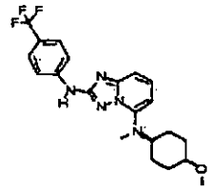
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
236		**cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	378.2	D
237		**cis-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	365.1	D
238		**cis-6-(5-(4-hidrociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	379.2	D
239		**cis-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-**	377.2	D
240		**trans-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol**	377.2	D

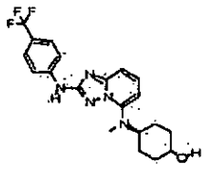
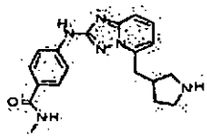
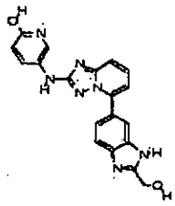
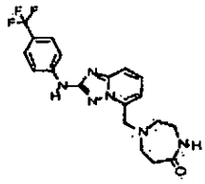
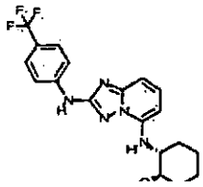
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
241		**4-(5-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	334.2	A
242		**4-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbezamida**	367.2	A
243		**cis-4-(2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	406.2	D
244		**N-metil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	398.1	D
245		**cis-4-(2-(3-etil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.2	D

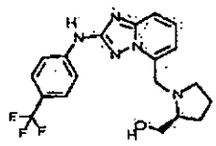
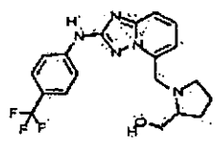
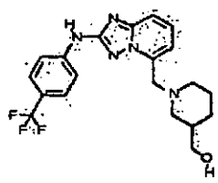
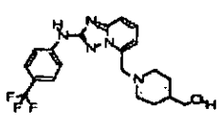
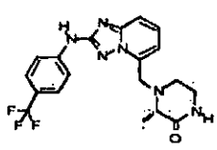
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
246		**(1R,2R)-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanol**	455.1	B
247		**N-metil-4-(5-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	351.3	B
248		**(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.2	D
249		**(S)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbezamida**	353.1	B
250		**(R)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbezamida**	353.1	B

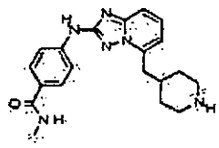
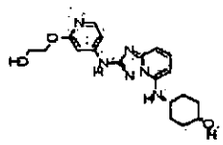
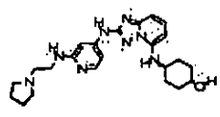
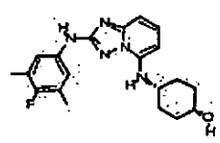
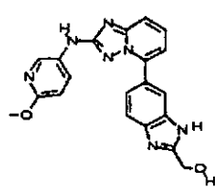
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
251		**N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	337.2	C
252		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidina-2,4-diona**	391.1	A
253		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	379.2	D
254		**N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	379.2	B
255		**cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinamida**	368.3	A

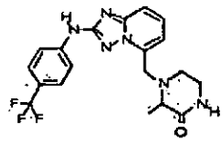
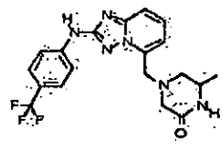
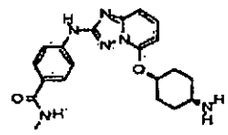
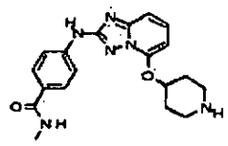
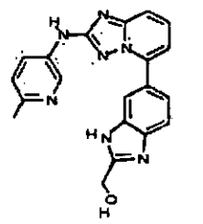
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
256		**cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo**	350.1	B
257		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidina-3-carboxamida**	419.2	A
258		**5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	405.39	B
259		**(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidin-3-il)metanol**	364.2	D
260		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona**	379.2	B

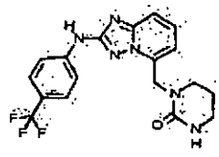
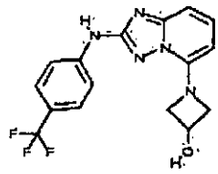
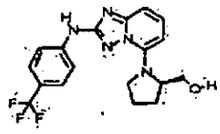
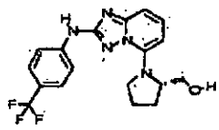
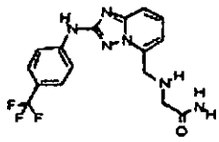
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
261		**cis-4-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	353.2	B
262		**4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	378.2	D
263		**4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona**	405.39	D
264		**4-((2-(4-(trifluometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazina-2,6-diona**	405.1	D
265		**cis-N^5-(4-metoxiciclohexil)-N^5-metil-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	420.1	A

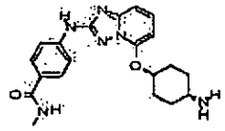
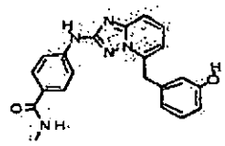
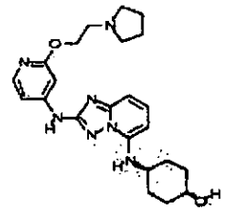
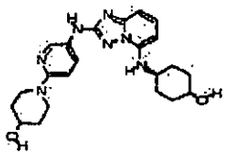
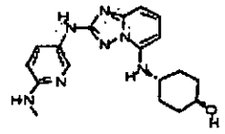
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
266		**cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol**	406.2	A
267		**N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	351.2	B
268		**5-(5-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol**	373.2	C
269		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona**	420.1	B
270		**(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.1	A

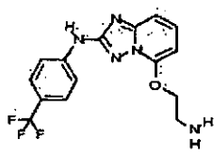
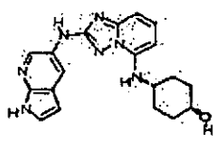
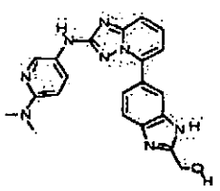
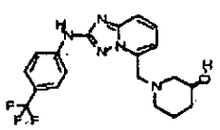
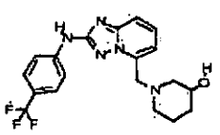
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
271		**(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol**	392.4	A
272		**(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol**	392.4	A
273		**(1 -((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-il)metanol**	406.3	A
274		**(1 -((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol**	406.3	A
275		**(S)-3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	405.39	D

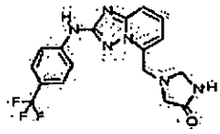
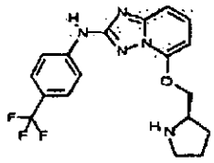
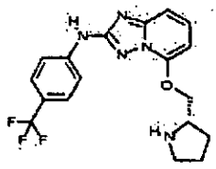
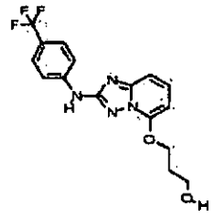
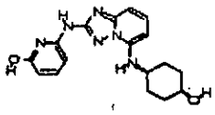
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
276		N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida	365.2	D
277		cis-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	385.2	D
278		cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1 -il)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	437.1	D
279		cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	370.2	D
280		(6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol	388.2	C

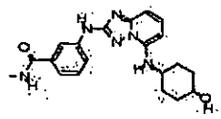
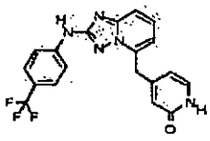
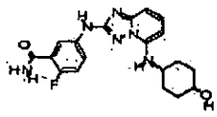
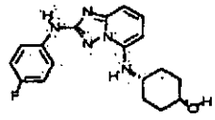
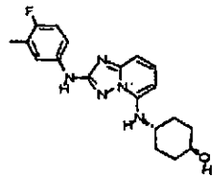
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
281		**3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	405.39	D
282		**6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	405.39	A
283		**cis-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	381.1	A
284		**N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	367.1	A
285		**(6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**	372.1	D

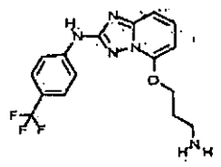
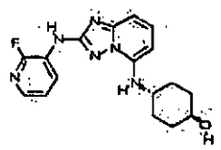
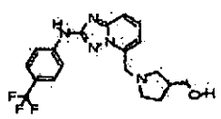
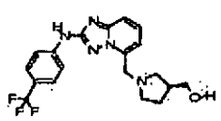
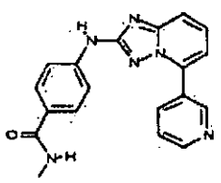
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
286		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona**	391.7	A
287		**1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)azetidin-3-ol**	350.1	D
288		**(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol**	378.4	C
289		**(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol**	378.4	A
290		**2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida**	365.1	D

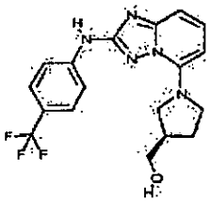
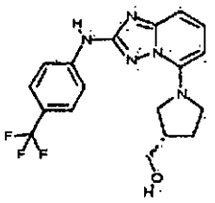
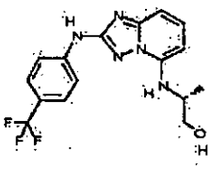
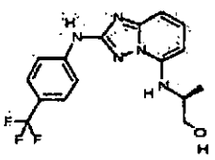
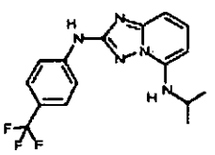
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
291		trans-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	381.1	C
292		4-(5-(3-hidroxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	373.2	D
293		cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	438.1	B
294		cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-piridin-2-il)piperidin-4-ol	424.1	D
295		cis-4-(2-(6(metilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	354.1	D

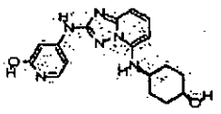
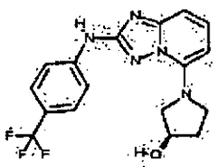
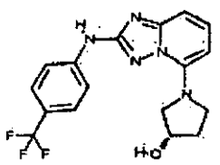
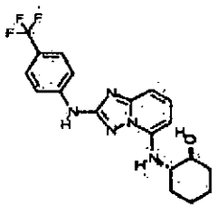
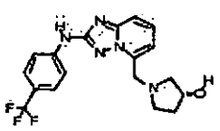
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
296		**5-(2-aminoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	338.1	B
297		**cis-4-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	364.2	D
298		**(6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**	401.2	D
299		**(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol**	392.1	A
300		**(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol**	392.1	A

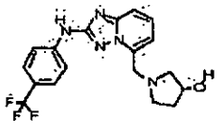
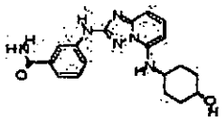
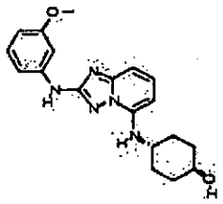
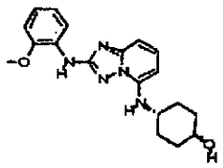
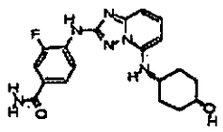
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
301		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona**	377.1	A
302		**(R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	378	A
303		**(S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	378	A
304		**3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxy)propan-1-ol**	353.1	A
305		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol**	341.2	A

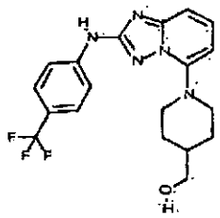
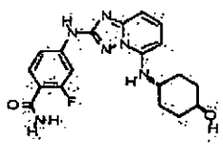
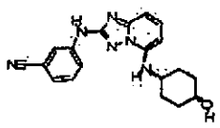
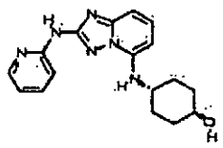
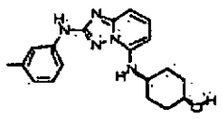
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
316		**cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	381.1	C
317		**4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona**	386.1	D
318		**cis-2-fluoro-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	385.2	A
319		**cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	342.1	D
320		**cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	356.2	D

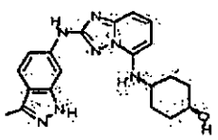
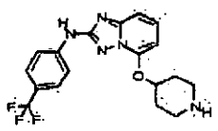
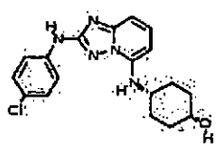
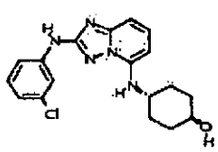
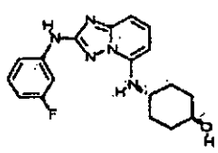
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
321		**5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	351.1	A
322		**cis-4-(2-(2-fluoropiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	343	A
323		**(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol**	392.3	A
324		**(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol**	392.3	A
325		**N-metil-4-(5-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	345.2	B

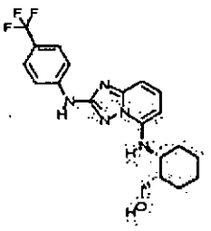
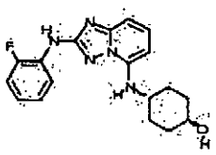
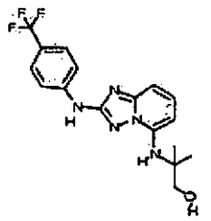
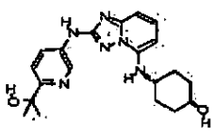
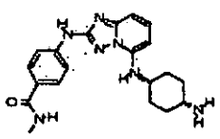
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
326		**(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol**	378.2	C
327		**(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol**	378.2	C
328		**(R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol**	352.2	A
329		**(S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol**	352.2	B
330		**N^5-isopropil-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	336.2	A

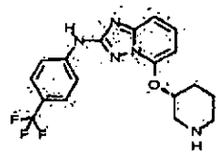
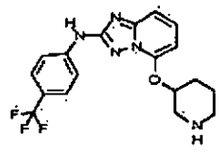
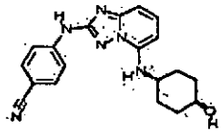
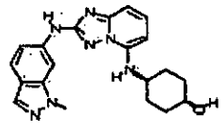
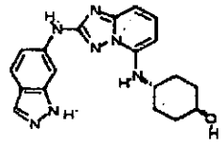
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
331		**cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol**	341.2	A
332		**(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol**	364.2	B
333		**(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol**	364.2	C
334		**(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.3	A
335		**(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol**	378.2	A

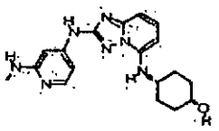
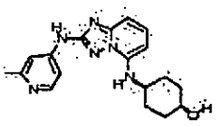
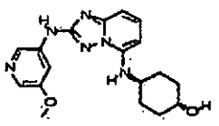
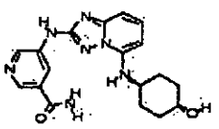
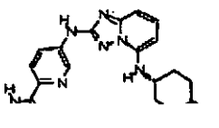
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
336		**(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol**	378.2	A
337		**cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	367.2	C
338		**cis-4-(2-(3-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	354.1	D
339		**cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	354.1	A
340		**cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	385.1	A

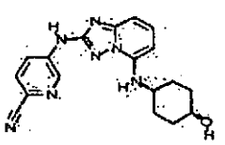
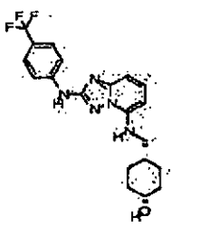
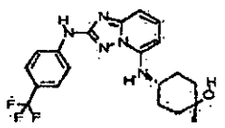
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
346		**(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-4-il)metanol**	392.3	A
347		**cis-2-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	385.1	D
348		**cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo**	349.2	C
349		**cis-4-(2-(piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	325.1	A
350		**cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	338.2	D

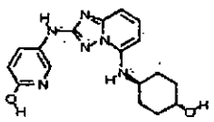
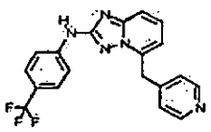
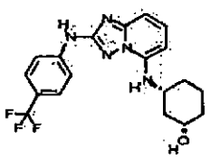
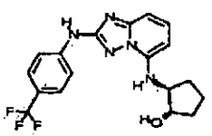
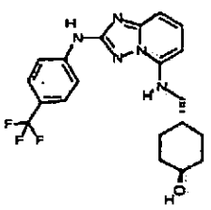
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
351		**cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	377.1	D
352		**5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	378.4	A
353		**cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	358.2	D
354		**cis-4-(2-(3-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	358.2	D
355		**cis-4-(2-(3-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	342.1	D

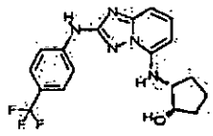
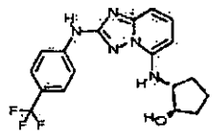
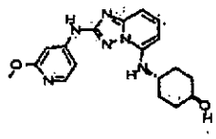
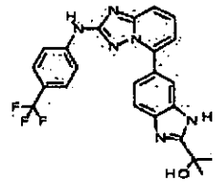
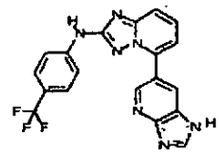
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
356		**(1S,2R)-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol**	406.2	A
357		**cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	342.1	A
358		**2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol**	366.2	A
359		**cis-4-(2-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	383.5	A
360		**4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	380.5	B

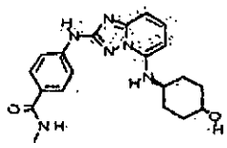
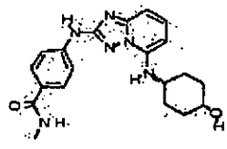
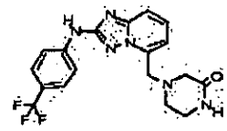
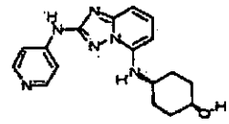
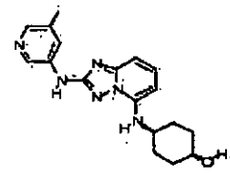
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
361		**(R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	378.4	A
362		**(S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	378.36	A
363		**4-(5-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo**	349.2	D
364		**cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	378.2	D
365		**cis-4-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	364.1	D

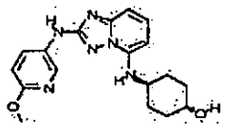
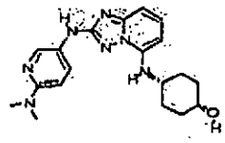
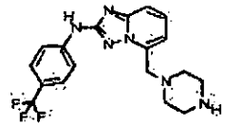
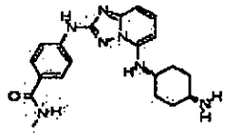
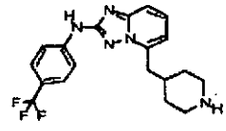
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
366		**cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	354.3	D
367		**cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	339.1	B
368		**cis-4-(2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	355	B
369		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)nicotinamida**	368	A
370		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)nicolinamida**	368.2	B

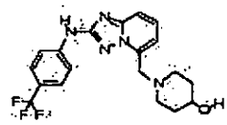
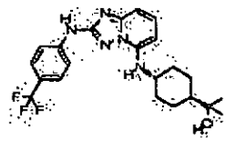
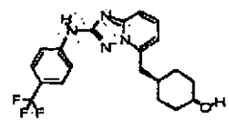
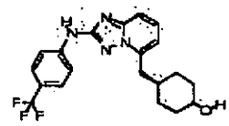
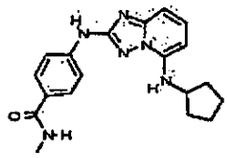
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
381		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)picolinonitrilo**	350.2	A
382		**cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol**	406.2	A
383		**trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	406.2	B

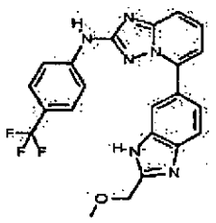
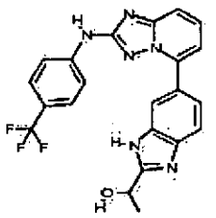
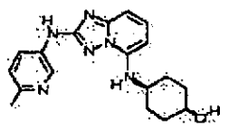
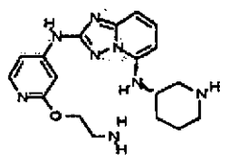
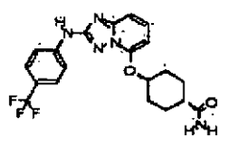
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
371		cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol	341.1	A
372		5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	370.2	A
373		(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol	392.5	B
374		(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol	378.2	D
375		trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol	406.2	A

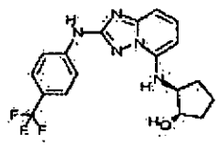
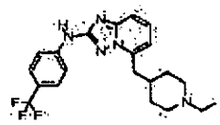
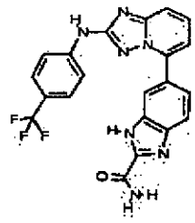
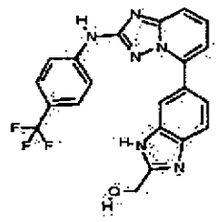
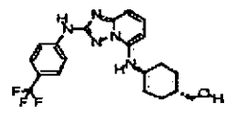
No. de Componente	Estructura	Nombre de Componente	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
376		**(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.2	A
377		**(1R,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.2	D
378		**cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	355.2	D
379		**2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol**	453.1	C
380		**5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	396.1	D

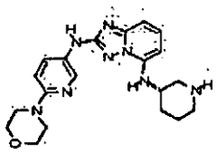
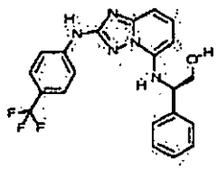
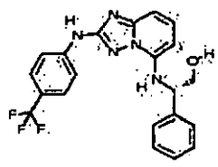
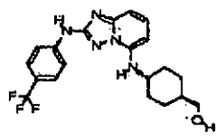
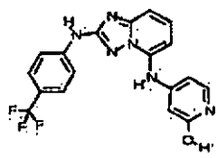
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
386		**cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	381.5	B
387		**trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	381.5	A
388		**4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	391.2	D
389		**cis-4-(2-(piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	325.2	A
390		**cis-4-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	339.1	C

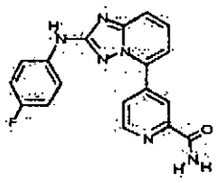
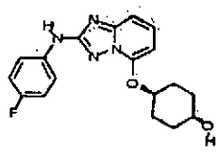
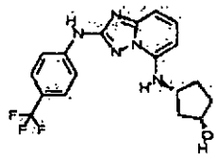
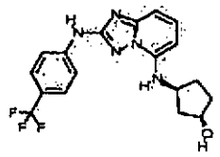
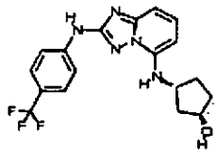
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
391		**cis-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	355.1	B
392		**cis-4-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	368.3	C
393		**5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	377.2	D
394		**trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	380.5	C
395		**5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	376.2	D

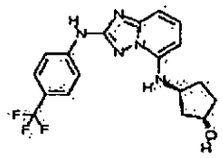
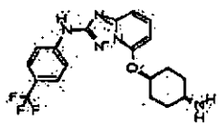
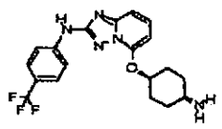
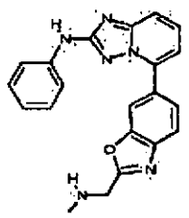
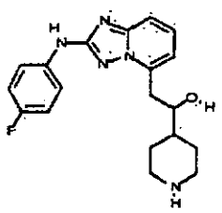
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
396		**1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol**	392.3	A
397		**trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol**	434.5	A
398		**trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol**	391.2	D
399		**cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol**	391.2	D
400		**4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	351.1	D

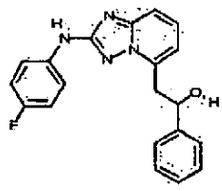
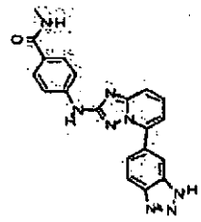
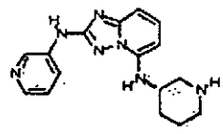
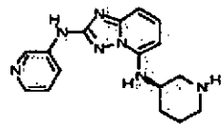
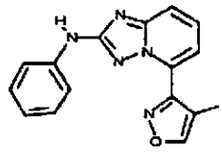
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
401		**5-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	439.2	D
402		**1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol**	439.1	D
403		**cis-4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	339.1	D
404		**(S)-N^2-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	369.1	D
405		**trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanocarboxamida**	420.1	A

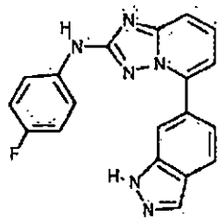
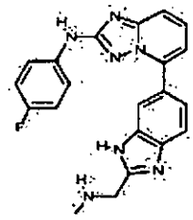
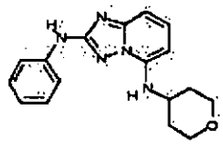
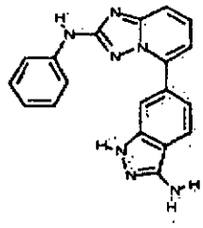
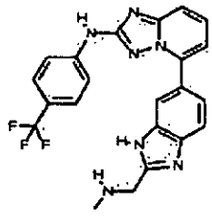
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
406		**(1R,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.2	B
407		**5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	404.2	B
408		**6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida**	438.1	D
409		**(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**	425.1	D
410		**cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol**	406.5	D

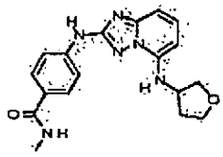
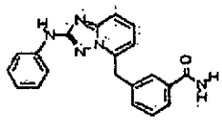
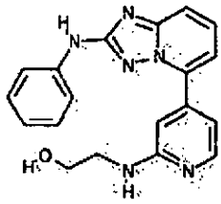
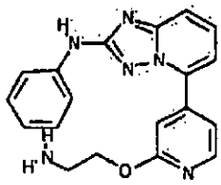
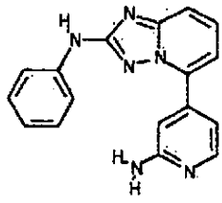
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
411		**(S)-N^2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	395.2	D
412		**(R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol**	414.4	A
413		**(S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol**	414.4	A
414		**trans-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol**	406.6	B
415		**4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)piridin-2-ol**	387.5	A

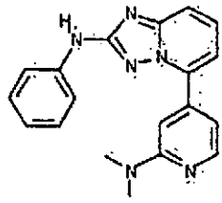
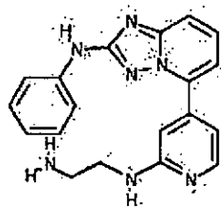
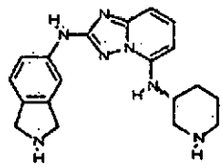
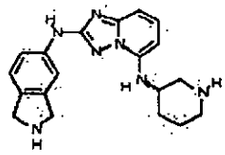
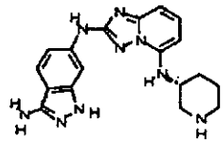
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
416		**4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)picolinamida**	349.15	A
417		**cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol**	343.1	A
418		**(1S,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.5	D
419		**(1S,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.5	C
420		**(1R,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.5	C

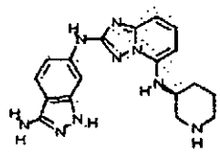
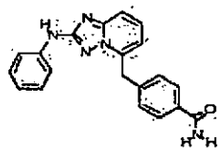
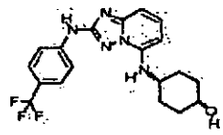
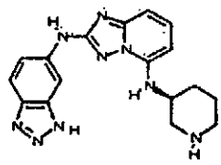
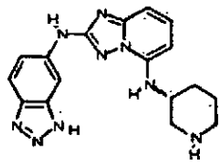
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
421		**(1R,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol**	378.5	C
422		**trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	392.1	D
423		**cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	392.1	B
424		**5-(2-((metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	371.4	B
425		**2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol**	356.1	A

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
431		**2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol**	349.2	C
432		**4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**	385.1	D
433		**(S)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	310.1	D
434		**(R)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	310.1	A
435		**5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	291.9	A

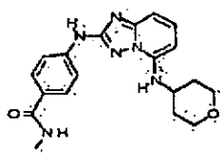
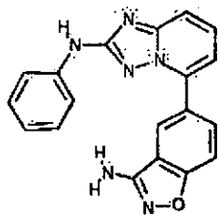
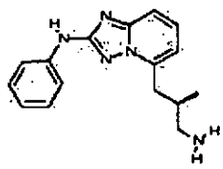
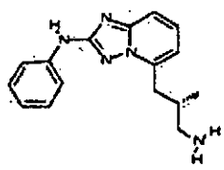
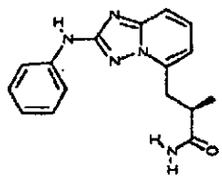
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
436		**N-(4-fluorofenil)-5-(1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	345.1	D
437		**N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	388.1	D
438		**N^2-fenil-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	310.2	A
439		**5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	342.0	D
440		**5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	438.1	D

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
441		**N-metil-4-(5-(tetrahidrofuran-3 -ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	353.2	A
442		**3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida**	344.3	C
443		**2-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)etanol**	347.1	D
444		**5-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	347.3	C
445		**5-(2-aminopiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	303.4	D

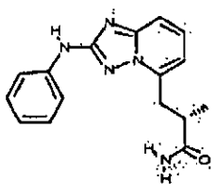
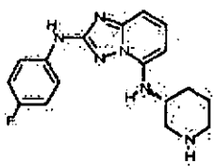
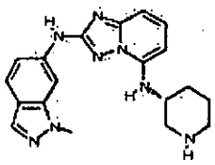
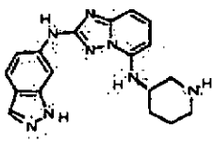
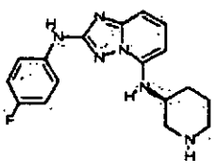
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
446		**5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	331.3	C
447		**N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina**	346	D
448		**(R)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	350.1	A
449		**(S)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	350.1	D
450		**(R)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364	D

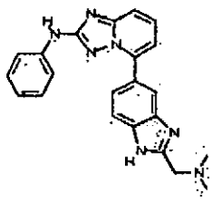
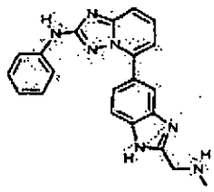
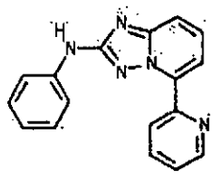
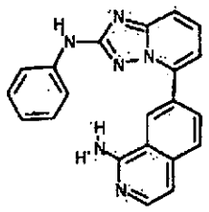
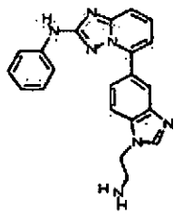
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
451		**(S)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364	D
452		**4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)benzamida**	344.1	A
453		**cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	392.4	D
454		**(S)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	349.1	D
455		**(R)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	350.2	C

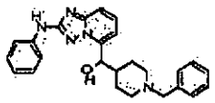
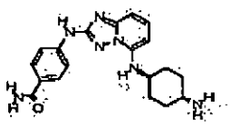
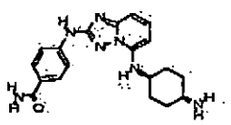
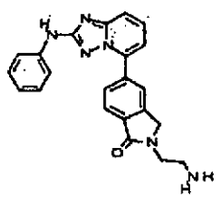
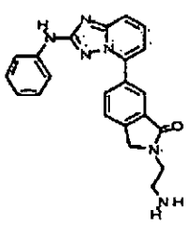
626

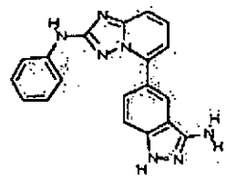
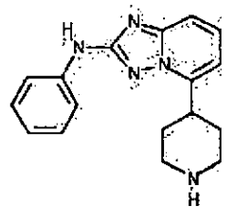
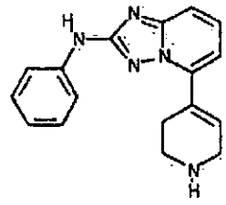
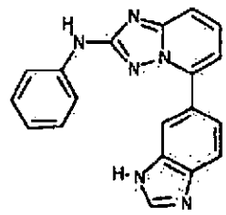
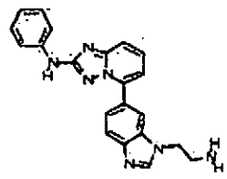
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH⁺ (Obs.)	Nivel de Actividad
456		**N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	367.0	A
457		**5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo[d]isoxazol-3-amina**	343	D
458		**(R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	282.2	A
459		**(S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	282.2	A
460		**(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida**	296.1	A

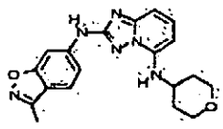
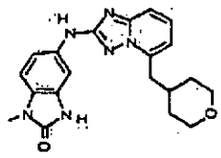
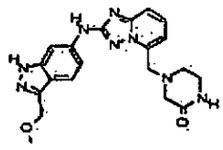
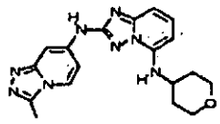
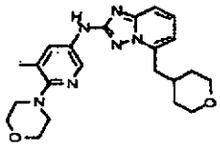
627

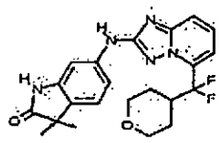
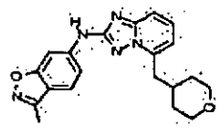
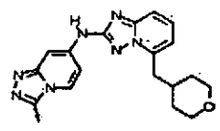
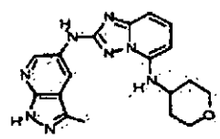
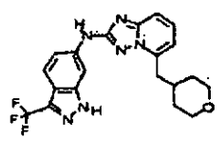
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
461		**(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida**	296.1	A
462		**(R)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	327.1	A
463		**(R)-N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	363.2	B
464		**(S)-N^2-(1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	349.1	D
465		**(S)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	327.1	D

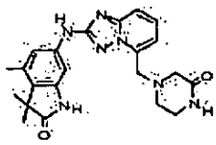
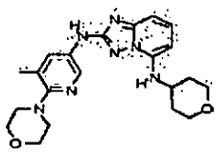
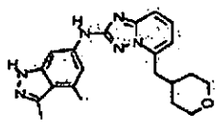
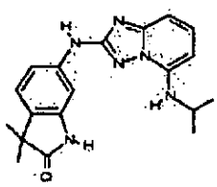
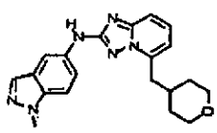
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
486		**5-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	384.3	D
487		**5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	370.1	D
488		**N-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	288.1	A
489		**7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoquinolin-1-amina**	353.1	B
490		**5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	370.1	A

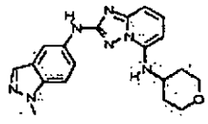
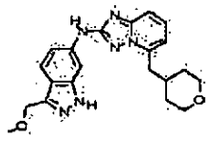
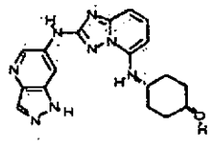
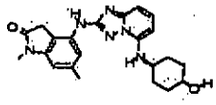
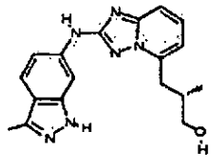
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
491		**(1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metanol**	414.2	A
492		**trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	366.43	D
493		**cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	366.4	D
494		**2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona**	385.3	B
495		**2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)isoindolin-1-ona**	385.2	A

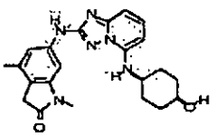
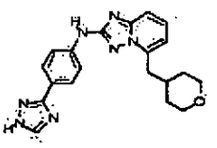
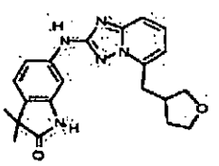
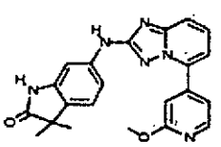
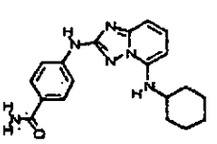
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
511		**5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	342	C
512		**N-fenil-5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	294	A
513		**N-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	292	A
514		**5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	327.2	D
515		**5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	370.2	A

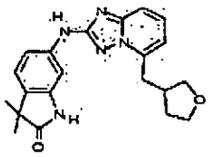
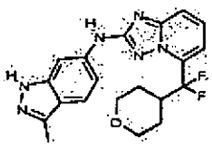
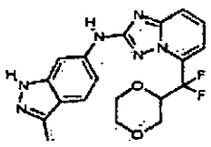
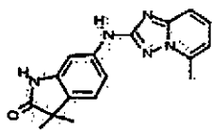
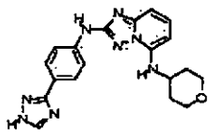
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
531		**N^2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N^5 (tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	365.2	A
532		**1-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**	379.2	D
533		**4-((2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona**	407.5	D
534		**N^2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	365.6	A
535		**N-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	409.6	B

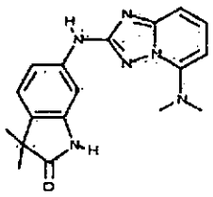
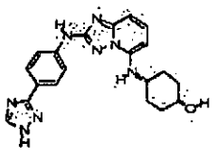
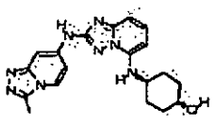
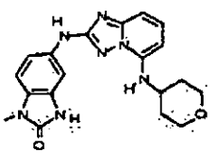
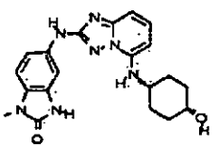
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
536		**6-(5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	428.3	D
537		**3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina**	364.1	B
538		**3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina**	364.6	A
539		**N^2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	365.3	A
540		**5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	417.2	D

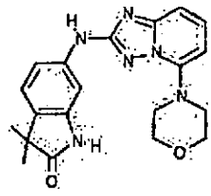
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
546		**3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	420	D
547		**N^2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	410.1	B
548		**N-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	377.7	D
549		**6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	351	D
550		**N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	363.4	D

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
551		**N^2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	364.1	D
552		**N-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	393	D
553		**cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	365.3	D
554		**cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona**	407.1	B
555		**(S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol**	337.0	D

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
556		**cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona**	407.1	D
557		**N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	376.5	B
558		**3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 2)**	378.2	D
559		**6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	401.2	D
560		**4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida**	351.3	B

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
561		**3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona (enantiómero 1)**	378.2	D
562		**5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	399.2	D
563		**5-((1,4-dioxan-2-il)difluorometil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**	401.4	D
564		**3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona**	308.2	D
565		**N^2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,5-diamina**	377.4	A

No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
566		**6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**	337.0	D
567		**cis-4-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	391.0	D
568		**cis-4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol**	379.7	D
569		**1-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**	380.4	D
570		**cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**	394.4	D

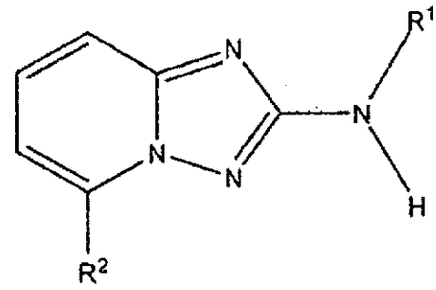
No. de Compuesto	Estructura	Nombre de Compuesto	MH^+ (Obs.)	Nivel de Actividad
571		3,3-dimetil-6-(5-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona	379.0	D

Las modalidades descritas aquí no están limitadas en alcance por las modalidades específicas descritas en los ejemplos que pretender ilustrar algunos pocos aspectos de las modalidades descritas, y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente está englobada dentro de la presente descripción. Efectivamente, varias modificaciones de las modalidades descritas aquí son adicionales a aquellas mostradas y descritas en la presente, se volverán aparentes para aquellos hábiles en la técnica y pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Se han citado unnúmero de referencias, las descripciones de las cuales se incorporan aquí coo referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^2 es un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NHC(=O)R^3$, $-(CH_2)_{0-2}CR^6(OR^3)R^4$, o un heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado de azetidinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazin-2-onilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, isoxazolilo, imidazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolilo, bencisoxazolilo, benzo[d]oxazolilo, isoindolin-1-onilo, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridilo, isoquinolinilo, o quinolilo; ó R^2 es piridilo, siempre que R^1 no sea (2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-4-ilo;

R^3 y R^4 son en cada caso independientemente -H, un alquilo C_1-$_8$ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o

no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, u arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo substituido o no substituido, un aralquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^6 es -H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, o junto con R^4 y los átomos a los cuales los mismos se anexan forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

siempre que el compuesto no sea la N^5-ciclopentil-N^2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un arilo sustituido o no sustituido.

3.- El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es un fenilo sustituido o no sustituido.

4.- El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es fenilo, substituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, -CN, -(alquilo C_{0-4})NR_2, -O(alquilo C_{1-4})NR_2, -NR_2, ó -C(=O)NR_2, en donde cada R es independientemente H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido.

5.- El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado

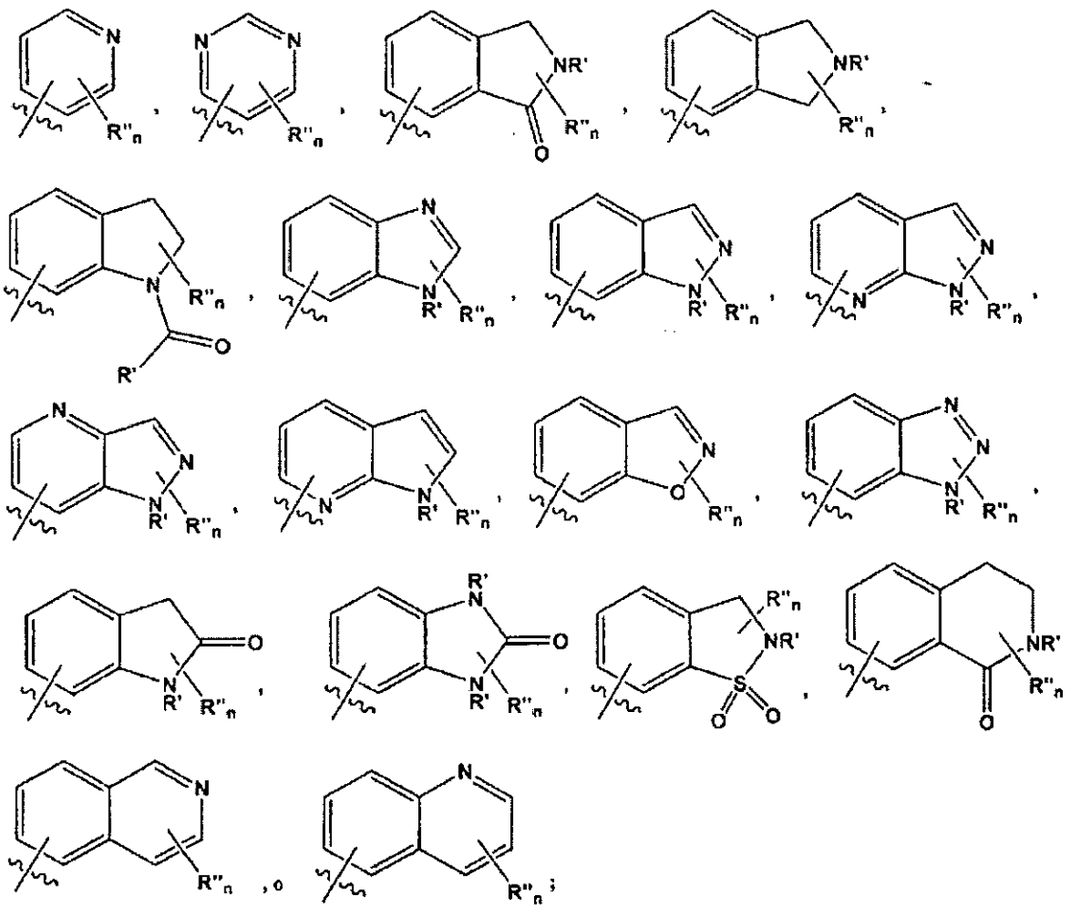
porque R^1 es fenilo, substituido con uno o más de -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, hidroxilo, carboxi, metilo, -(alquilo C_{0-4})NH_2, -(alquilo C_{0-4})NH(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4})O(alquilo C_{1-4}), -O(alquilo C_{1-4})NH_2, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)NH(piperidilo sustituido o no sustituido), o un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de morfolinilo, triazolilo, pirrolidilo, imidazolilo o pirrolidinonilo.

6.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un heterociclilo sustituido o no sustituido.

7.- El compuesto de la reivindicación 6, caracterizado porque R^1 es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de isoindolin-1-onilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolin-2-onilo, quinolinilo, dihidroisoquinolin-1-onilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, bencisoxazolilo, isoquinolinilo, dihidrobenzisotiazol-1,1-dionilo o pirrolopiridilo.

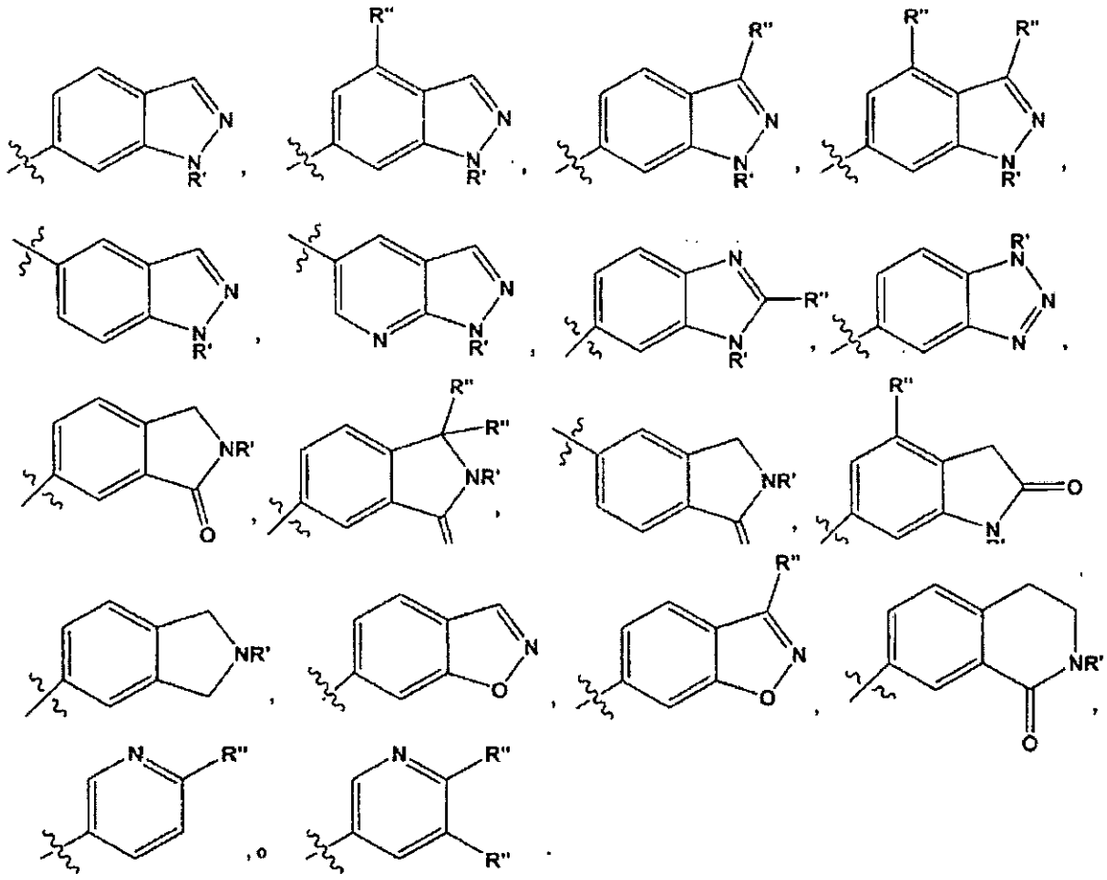
8.- El compuesto de la reivindicación 6, caracterizado porque R^1 -CN, -OR, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$ ó -C(O)R, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

9.- El compuesto de la reivindicación 6, caracterizado porque R^1 es



en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo no substituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n es 0-2.

10.- El compuesto de la reivindicación 9, caracterizado porque R^1 es



11.- El compuesto de la reivindicación 9, caracterizado porque R^1 es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2NH_2$, ó $-(CH_2)_2OCH_3$.

12.- El compuesto de la reivindicación 9, caracterizado porque R" es -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, -NH(alquilo C_{1-3})NH_2, $-NH(CH_2)_2OH$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2$pirrolidilo, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, -CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NH(CH_2)_2$pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o no sustituido), piperidilo sustituido o no sustituido, -NH(tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido), o morfolinilo sustituido o no sustituido.

13.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido.

14.- El compuesto de la reivindicación 13, caracterizado porque R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, o terc-butilo, opcionalmente substituido con uno más de -OH, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, alquilamino, $-NHCH_2C(=O)NH_2$, ciclopentilo, ciclopentanol, ciclohexilo, ciclohexanol, ó 1-metilciclohexanol-4-ilo.

15.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

16.- El compuesto de la reivindicación 15, caracterizado porque R^2 es heterociclilalquilo seleccionado de $-CH_2$-azetidinilo, $-CH_2$-piperidilo, $-CH_2$-piridin-2(1H)-onilo, $-CH_2$-piridilo, $-CH_2$-piperazin-2-onilo, $-CH_2$-piperazin-2,6-dionilo, $-CH_2$-piperazinilo, $-CH_2$-pirrolidilo, $-CH_2$-1,4-dioxanilo, $-CH_2$-piperidin-2,6-dionilo, $-CH_2$-imidazolidinilo, $-CH_2$-imidazolidin-4-onilo, $-CH_2$-morfolinilo, $-CH_2$-tetrahidropirimidin-2(1*H*)-onilo, $-CH_2$-1,4-diazepan-5-onilo, $-CH_2$-tetrahidro-2H-piranilo ó $-CH_2$-imidazolidin-2,4-dionilo; en donde el heterociclilalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -OH, $-(CH_2)OH$, ó $-C(=O)NH_2$.

17.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es $-NR^3R^4$.

18.- El compuesto de la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(cicloalquilo), -NH(cicloalquilalquilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo), ó -NH(heterociclilalquilo), en donde cada alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo

y heterociclilalquilo es independientemente sustituido o no sustituido.

19.- El compuesto de la reivindicación 17, caracterizado porque R^2 es -NH(metilo), -N(metilo)$_2$, -N(metil)(etilo), -NH(etilo), -NH(propilo), -NH(isopropilo), -NH(ciclopentilo), -NH(ciclohexilo), -N(ciclohexil)(metilo), -NHCH$_2$(ciclopentilo), -NHCH$_2$(ciclohexilo), -NH(fenilo), -NH(piridilo), -NH(piperidilo), -NH(tetrahidro-2H-piranilo), -N(metil)(tetrahidro-2H-piranilo), -NH(azepanilo), -NH(tetrahidrofuranilo), -N(metil)(tetrahidrofuranilo), -NH(pirrolidilo), o -NHCH$_2$(tetrahidro-2H-piranilo), en donde cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo, o tetrahidrofuranilo es independientemente substituido o no substituido.

20.- El compuesto de la reivindicación 19, caracterizado porque el metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piperidilo, pirrolidilo, tetrahidro-2H-piranilo, azepanilo, o tetrahidrofuranilo, se substituye con uno o más de fenilo, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo, -NR$_2$, -OR, ó -C(=O)NR$_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

21.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es -OR^3.

22.- El compuesto de la reivindicación 21, caracterizado porque R^3 es ciclohexilo, metilo, etilo, propilo, piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo, -CH$_2$(pirrolidilo), o fenilo, opcionalmente substituido con uno

o más de -OH, $-NH_2$, o $-(C=O)NH_2$.

23.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es $-(CH_2)_{0-2}CR^6(OR^3)R^4$.

24.- El compuesto de la reivindicación 23, caracterizado porque R^2 es $-CH(OR^3)R^4$.

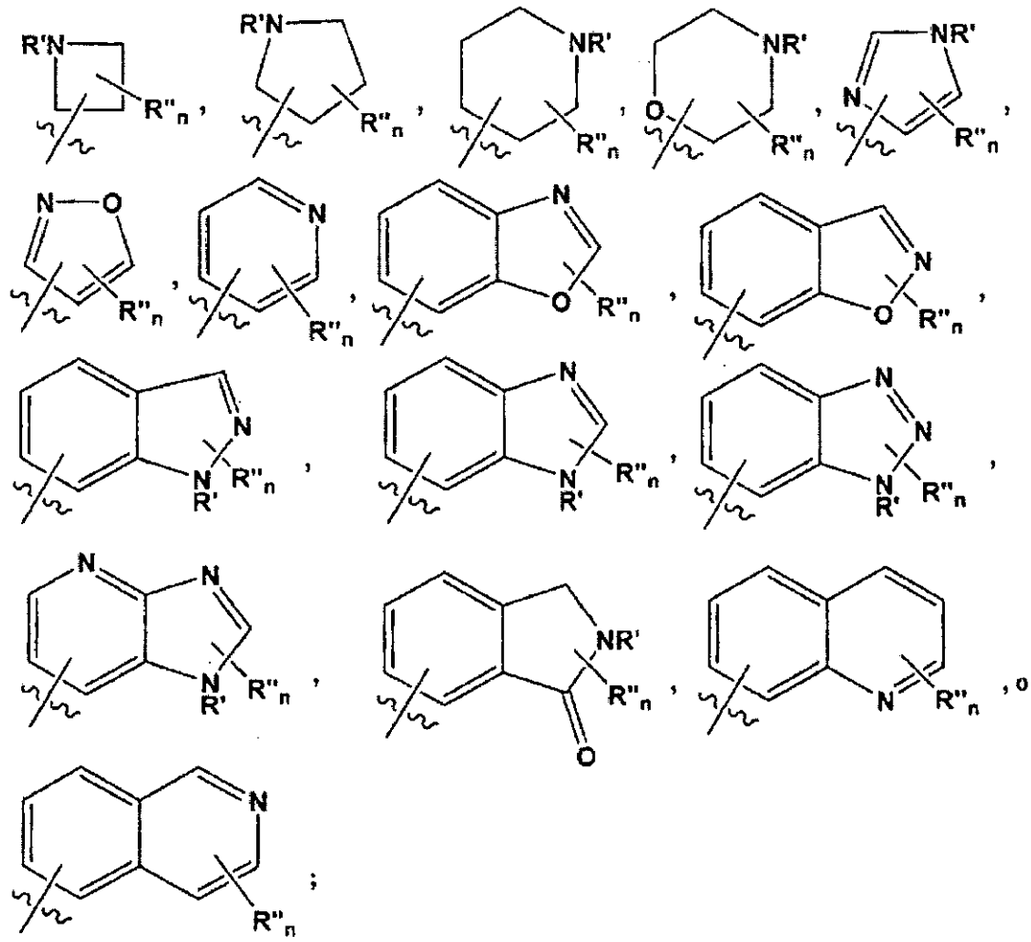
25.- El compuesto de la reivindicación 24, caracterizado porque R^3 es H y R^4 es fenilo, piperidilo, piridilo, pirimidin-4(3H)-onilo, o tetrahidrofuranilo.

26.- El compuesto de la reivindicación 23, caracterizado porque R^3 es -H, y R^4 y R^6, junto con los átomos a los cuales los mismos están unidos forman un piperidilo.

27.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de azetidinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazin-2-onilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolilo, bencisoxazolilo, benzo[d]-oxazolilo, isoindolin-1-onilo, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridilo, quinolinilo, o isoquinolinilo.

28.- El compuesto de la reivindicación 27, caracterizado porque R^2 está sustituido con uno o más de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR, $-NR_2$, ó $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

29.- El compuesto de la reivindicación 27, caracterizado porque R^2

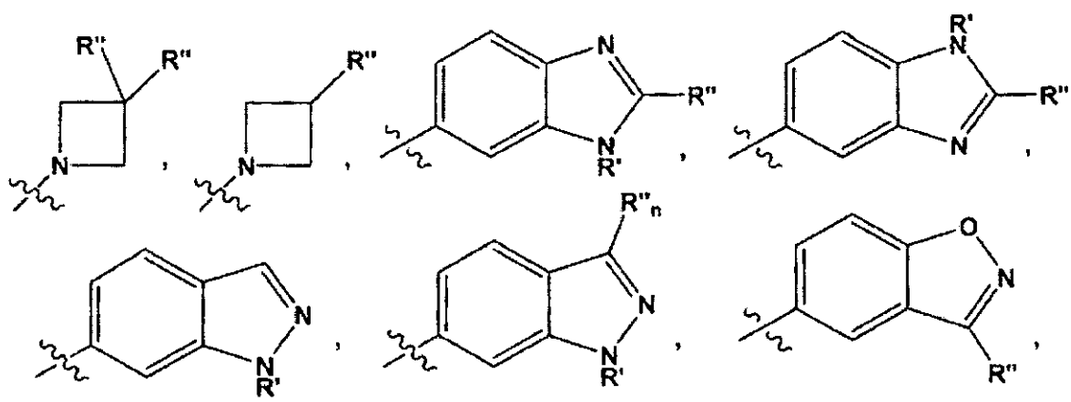


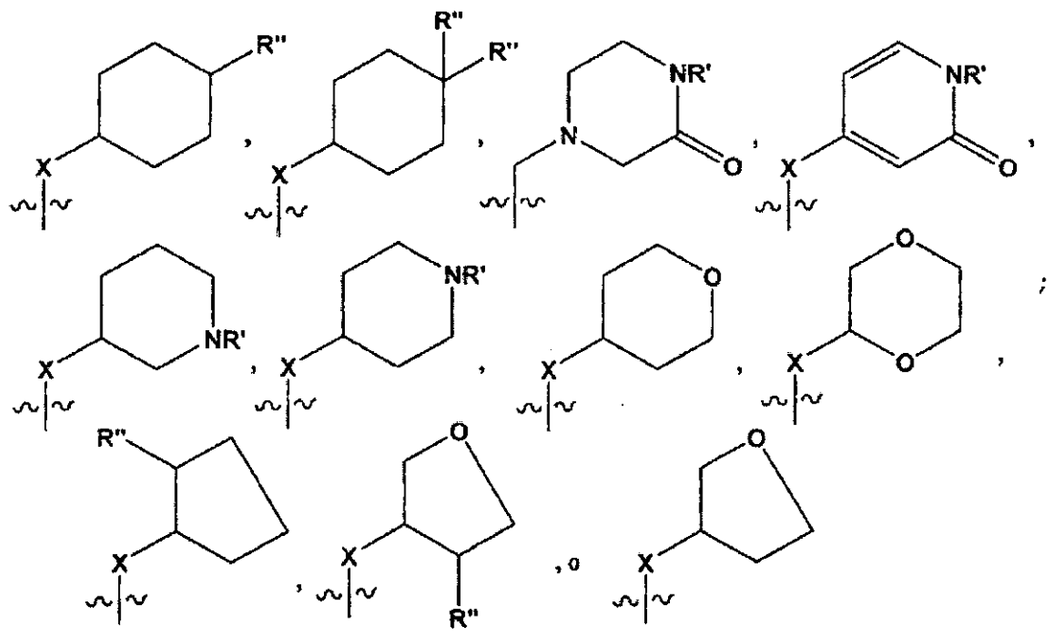
en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -O, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n = 0-2.

30.- El compuesto de la reivindicación 29, caracterizado porque R" es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2$(pirrolidilo), o piperazinilo sustituido o no

sustituido.

31.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es -(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})OH,

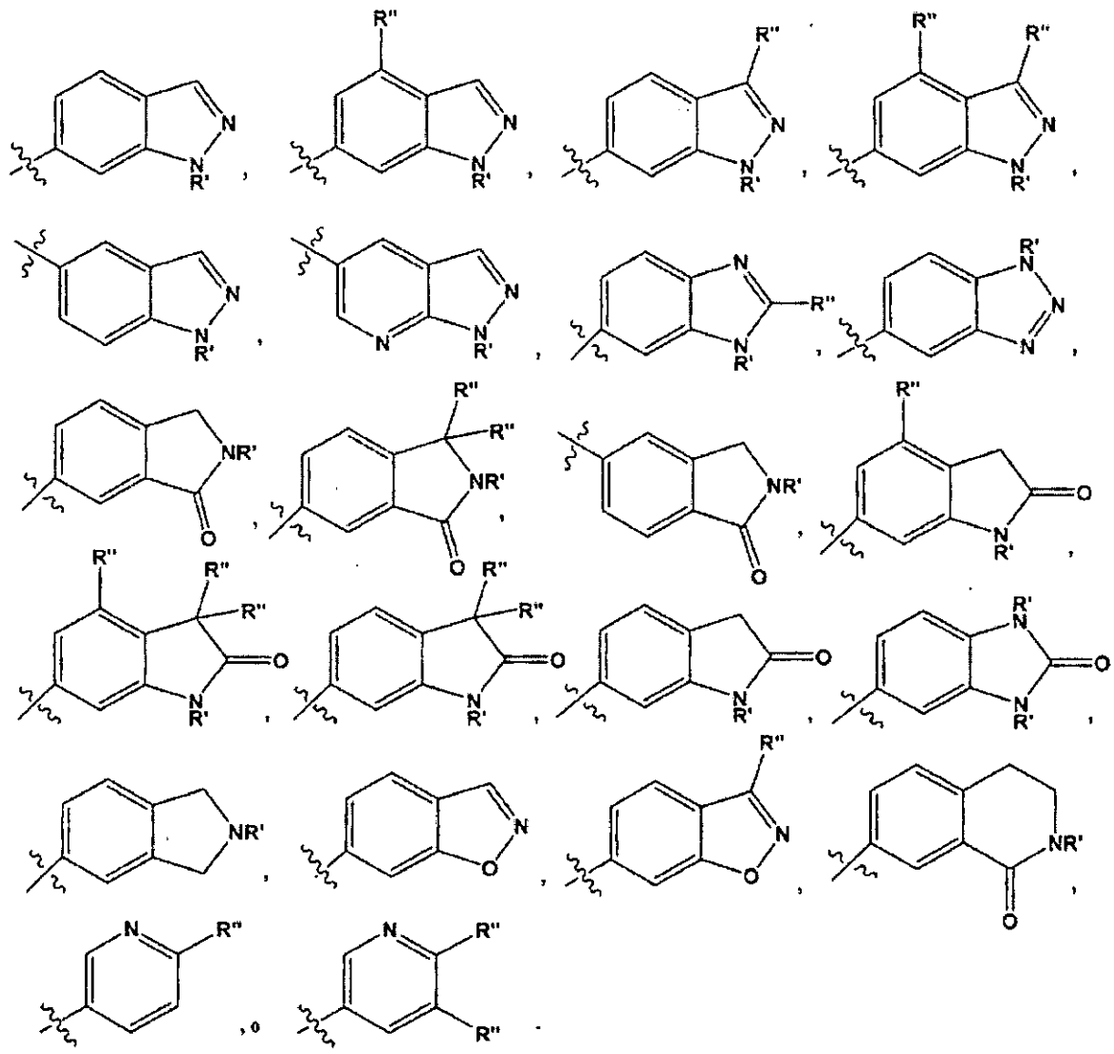




en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un

heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y X = CH_2, CF_2 ó NR'.

32.- El compuesto de la reivindicación 31, caracterizado porque R^1 es



en donde R' es -H, o un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; cada R" es independientemente alquilo un C_{1-4} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CN, -OR, $-NR_2$, -(alquilo C_{1-4})NR_2, $-C(=O)NR_2$, en donde cada R es independientemente -H, un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y n es 0-2.

33.- El compuesto de la reivindicación 32, caracterizado porque R" es -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, isopropilo, $-NH(alquilo\ C_{1-3})NH_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2$pirrolidilo, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, -CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NH(CH_2)_2$pirrolidilo, -NH(piperidilo sustituido o no sustituido), -NH(tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido), $-CH_2$(pirrolidilo), piperidilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido.

34.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto a una concentración de 10 µM inhibe la Syk al menos aproximadamente al 50%.

35.- El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

1-metil-N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

N^3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

1-metil-N^3-(piperidin-4-il)-N^6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

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

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

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

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

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

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

N^2-(3,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

N^2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

6-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

N^2-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

1-metil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

1-metil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

(S)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidrofuran-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(R)-1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

4-((2-(4-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

3,3,4-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3,4-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N^2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

N-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona;

1,3,3-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilisoindolin-1-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

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

trans-6-(5-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

N^2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

1,3,3-trimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

2-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

2-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,3,3-trimetilindolin-2-ona;

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

N^2-(1,4-dimetil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

(R)-3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

1,3,3-trimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

6-(5-((2-hidroxietil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(S)-3,3-dimetil-6-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

4-((2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

5-(5-((2-hidroxipiridin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

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

(±)-cis-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)tetrahidrofuran-3-ol;

(±)-trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)tetrahidrofuran-3-ol;

(R)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3-metil-1-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)azetidin-3-ol;

6-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(5-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona;

trans-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(1S,3R)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(1S,3S)-3-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclopentanol;

(S)-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

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

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-(2-hidroxietil)indolin-2-ona;

2-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metilamino)acetamida;

cis-1-(metoximetil)-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-((2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N^5-metil-N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

2-(metil(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)amino)etanol;

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

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-metilindolin-2-ona;

6-(hidroxi(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona;

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

cis-4-(2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;

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

(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;

trans-4-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

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

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

(R)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona;

(±)-3-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)pirrolidin-2-ona;

4-((2-(3-amino-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona;

(1S,2S)-2-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

N-metil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)acetamida;

4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 2);

1-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-ol;

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

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

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

4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2-ol;

N^2-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(S)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;

cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);

cis-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);

trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 1);

trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol (enantiómero 2);

cis-1-(hidroximetil)-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

4-((2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

4-((2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(±)-5-isopropil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

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

4-(5-((3-hidroxiciclopentil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (diastereómero 1);

(±)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metilamino)propanamida;

1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

cis-4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

trans-4-((2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-(5-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

cis-4-(2-(1-isopropil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

N-metil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

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

(1R,2R)-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanol;

N-metil-4-(5-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(R)-4-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-metil-4-(5-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

N-metil-4-(5-(2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinamida;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-3-carboxamida;

5-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-il)metanol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

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

4-(5-((4-aminociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)etil)piperazin-2-ona;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperazina-2,6-diona;

cis-N^5-(4-metoxiciclohexil)-N^5-metil-N^2-(4-(trifluorometil)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(metil(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino)ciclohexanol;

N-metil-4-(5-(pirrolidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(5-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)-1,4-diazepan-5-ona;

(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;

(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol;

(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-3-il)metanol;

(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-4-il)metanol;

(S)-3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N-metil-4-(5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

3-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

6-metil-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

cis-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-metil-4-(5-(piperidin-4-iloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

(6-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona;

1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)azetidin-3-ol;

(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-2-il)metanol;

2-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metilamino)acetamida;

trans-4-(5-(4-aminociclohexiloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-hidroxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

cis-4-(2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-1-(5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-4-ol;

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

5-(2-aminoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

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

(6-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;

(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-3-ol;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)imidazolidin-4-ona;

(R)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-iloxi)propan-1-ol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

4-(5-(2-hidroxi-2-(piperidin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(morfolinometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol;

(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-3-ol;

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

2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ilamino)etanol;

cis-4-(2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-iloxi)etanol;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

cis-2-fluoro-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

5-(3-aminopropoxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

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

(R)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;

(S)-(1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol;

N-metil-4-(5-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

(R)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;

(S)-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol;

(R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

(S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

N^5-isopropil-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

(R)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol;

(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(R)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)pirrolidin-3-ol;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

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

cis-4-(2-(2-metoxifenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-3-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

cis-4-(2-(p-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-

ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexancarboxamida;

1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)piperidin-4-ol;

(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)piperidin-4-il)metanol;

cis-2-fluoro-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-3-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

cis-4-(2-(m-tolilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

5-(piperidin-4-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-4-(2-(4-clorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

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

(1S,2R)-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

cis-4-(2-(2-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

2-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-ilamino)propan-1-ol;

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

4-(5-(cis-4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(R)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzonitrilo;

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

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

cis-4-(2-(2-(metilamino)piridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)nicotinamida;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinamida;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

5-(piridin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(±)-trans-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(1S,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;

(1S,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,2R)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

cis-4-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

2-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-ol;

5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)picolinonitrilo;

cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)metil)ciclohexanol;

trans-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-1-metil-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

trans-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

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

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

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

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

5-(piperazin-1-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(piperidin-4-ilmetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

1-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;

trans-2-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)propan-2-ol;

trans-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

cis-4-((2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)ciclohexanol;

4-(5-(ciclopentilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

5-(2-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

1-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d imidazol-2-il)etanol;

cis-4-(2-(6-metilpiridin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-N^2-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

trans-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexancarboxamida;

(1R,2S)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

5-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;

(6-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;

cis-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

(S)-N^2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;

(S)-2-fenil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)etanol;

trans-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexil)metanol;

4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-ilamino)piridin-2-ol;

4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-picolinamida;

cis-4-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)ciclohexanol;

(1S,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1S,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,3R)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

(1R,3S)-3-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclopentanol;

trans-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-5-(4-aminociclohexiloxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)benzo[d]oxazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-(piperidin-4-il)etanol;

4-(5-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N^5-(azepan-3-il)-N^2-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

N-fenil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

4-((2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperidin-4-ol;

2-(2-(4-fluorofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1-feniletanol;

4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

(S)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(4-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-(4-fluorofenil)-5-(1H-indazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-(4-fluorofenil)-5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]-imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2-fenil-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-metil-4-(5-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

3-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-metil)benzamida;

2-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-piridin-2-ilamino)etanol;

5-(2-(2-aminoetoxi)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-aminopiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

N^1-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-piridin-2-il)etan-1,2-diamina;

(R)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-

[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(isoindolin-5-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(3-amino-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

4-((2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-benzamida;

cis-4-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

(S)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazol[1,5-a]piridina-2,5-diamina;

N-metil-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina;

(R)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(S)-5-(3-amino-2-metilpropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;

(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propanamida;

(R)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(4-fluorofenil)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^2-(1H-indazol-6-il)-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(R)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

(S)-N^5-(piperidin-3-il)-N^2-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

trans-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

N^5-metil-N^2,N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(5-metilisoxazol-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(R)-N^2-fenil-N^5-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

(S)-N^2-fenil-N^5-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

(R)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N^5,N^5-dimetil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N-fenil-5-(piperidin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-amina;

(R)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

(S)-2-metil-3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

5-(2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

(S)-4-(5-(piperidin-3-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N^2-fenil-N^5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

5-(1H-indazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-((metilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

7-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoquinolin-1-amina;

5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(1-bencilpiperidin-4-il)(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metanol;

trans-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)benzamida;

cis-4-(5-(4-aminociclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-ilamino)benzamida;

2-(2-aminoetil)-5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)isoindolin-1-ona;

2-(2-aminoetil)-6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)isoindolin-1-ona;

5-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

(R)-N^2-fenil-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

5-(3-aminopropil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

6-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isoindolin-1-ona;

(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)(piridin-3-il)metanol;

(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-(piperidin-4-il)metanol;

5-fenoxi-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-2-(fenilamino)-N-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-carboxamida;

5-(4-aminobutil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

(S)-N^2-fenil-N^5-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

cis-N^5-(4-aminociclohexil)-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

fenil(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-

metanona;

5-(ciclohexiloxi)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N-fenil-5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-fenil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-ol;

trans-N^5-(4-aminociclohexil)-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexancarboxamida;

N-fenil-5-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(2-metoxipiridin-4-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

5-(1H-indazol-5-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2-fenil-N^5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

amina;

5-ciclohexil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-isobutiramida;

N-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-acetamida;

N-fenil-5-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^2,N^5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N^5-isopropil-N^2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

N^2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

1-metil-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

4-((2-(3-(metoximetil)-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)metil)piperazin-2-ona;

N^2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

6-(5-(difluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]isoxazol-6-amina;

3-metil-N-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-amina;

N^2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-

piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

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

N^5-metil-N^2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

cis-4-(2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

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

6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de cis-terc-butilo;

3,3,4-trimetil-6-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

N^2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

6-(5-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

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

N^2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

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

cis-4-(2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilamino)-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,6-dimetilindolin-2-ona;

(S)-2-metil-3-(2-(3-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)propan-1-ol;

cis-6-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1,4-dimetilindolin-2-ona;

N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

4-(5-(ciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida

3,3-dimetil-6-(5-((tetrahidrofiiran-3-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona;

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

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

3,3-dimetil-6-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona

N^2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N^5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2,5-diamina;

6-(5-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

cis-4-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;

cis-4-(2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilamino)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilamino)ciclohexanol;
1-metil-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
cis-5-(5-(4-hidroxiciclohexilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; ó
3,3-dimetil-6-(5-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)indolin-2-ona.

36.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco del mismo, caracterizado porque el compuesto es
N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
5-(3-fluorofenil)-N-(1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;
(6-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;
5-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
3'-cloro-5'-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-2-carboxamida;
4-(5-(3-(3-aminopropil)-5-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
4-(5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
4-(5-(3-(3-aminopropil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
4-(5-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
3-(2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-(2-aminoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(2-(benzo[d]isoxazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

3-(2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-2,6-diamina;

4-(5-(3-carbamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-N^3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

3-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-5-il)fenol;

ácido 4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzóico;

6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)quinolin-2-ol;

3-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

3-(2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-ilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

ácido 4-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)benzóico;

ácido 3-(2-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-5-il)benzóico;

N-(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3-(2-(4-morfolinofenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

4-(5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

1-metil-N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-amina diona;

N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N^2-(2-aminoetil)-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;

N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)piridin-2,4-diamina;

N-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

N^5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]-isoxazol-3,5-diamina;

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

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzo[d]-isoxazol-3,6-diamina;

2-(2-aminoetil)-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;

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

N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

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

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-6-amina;

1-(4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)fenil)-pirrolidin-2-ona;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinamida;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinonitrilo;

N-(isoindolin-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

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

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

N-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

N^6-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1H-indazol-3,6-diamina;

5-fenil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)quinolin-6-amina;

1-(5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-indolin-1-il)etanona;

N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

4-(5-(3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

2-fluoro-5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzonitrilo;

3-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-isoindolin-1-ona;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)piridin-2-ol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-

piridin-2-amina;

5-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-picolinamida;

2-fluoro-4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida;

5-fenil-N-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-fenilo-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]txiazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzonitrilo;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(piperidin-4-il)benzamida;

N-(3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-fenil)acetamida;

N-(4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-fenil)acetamida;

5-(2-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(4-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzonitrilo;

5-(3-(aminometil)fenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-benzamida;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-

benzamida;

5-(3-aminofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzamida;

5-(4-fluorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

4-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

2-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

3-(2-(fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

N^1,N^1-dimetil-N^4-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-bencen-1,4-diamina;

N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(furan-3-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;

5-(3-clorofenil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina; o

N,5-difenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

37.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 ó 36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, solvato o profármaco del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o vehículo.

38.- Un método para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, caracterizada porque comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 ó 36, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero,

solvato o profármaco del mismo.

39.- El método de la reivindicación 38, caracterizado porque la cinasa es una de Syk, FLT3, JAK1 o JAK2.

40.- Un método para el tratamiento o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, padecimientos neurodegenerativos, padecimientos neuroinflamatorios, padecimientos cardiovasculares y condiciones metabólicas, los métodos caracterizados porque comprenden administrar a dicho sujeto en necesidad del miso una cantidad efectiva de la reivindicación 1 ó 36.

41.- El método de la reivindicación 40, caracterizado porque el cáncer es cáncer de la cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colón, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, seno, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos o tumores en la sangre.

42.- El método de la reivindicación 40, caracterizado porque la condición inmunológica es síndrome de Behcet, padecimiento de células de mastocitos sin alergia espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, padecimiento intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Graves, rechazo al trasplante, rechazo al trasplante humoral, rechazo al trasplante no humoral, rechazo al trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune, purpura trombocitopénica idiopática,

diabetes, respuesta inmunológica a epidemia de bacterias, parásitos, helmintos o infección viral, eczema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, padecimiento hemolítico del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome anti-fosfolípidos, vasculitis asociada con ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo común, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con el anticuerpos IgM, poliangeítis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogrens, una condiciones fibrosa o cirrosis biliar primaria.

43.- El método de la reivindicación 40, caracterizado porque la condición inflamatoria es vasculitis que no es por ANCA, psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, habones, anafilaxia, bronquitis, padecimiento pulmonar, obstructivo, crónico, fibrosis quística, padecimiento intestinal inflamatorio, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, alergia a un antígeno intestinal, diabetes, u obesidad.

44.- El método de la reivindicación 40, caracterizado porque el padecimiento cardiovascular es restenosis, aterosclerosis, apoplejía, infarto del miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestinos, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

45.- El método de la reivindicación 40, caracterizado porque el padecimiento neurodegenerativo o neuroinflamatorio es enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, o encefalitis y daño asociados con virus o bacterias.

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSONE LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
SIGNAL PHARMACEUTICALS,LLC

REFERENCIA		
	Radicación No.	11 041595
	Solicitud internacional	PCT/US2009/5020
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	108235

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 6513240. Linea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSONE LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
SIGNAL PHARMACEUTICALS,LLC

REFERENCIA		
	Radicación No.	11 041595
	Solicitud internacional	PCT/US2009/5020
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	108236

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAYO 2011
adpa11