SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-248763- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:47:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: TRIAZOLOPIRIDINAS

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 21 de Octubre de 2013

P2013/000189

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-248763- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:47:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000189**

SOLICITUD DE:

(1)

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PÁGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/056914 Fecha Abril 16, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143329 A1 Fecha Octubre 26, 2012

(6) **Título (54)** **TRIAZOLOPIRIDINAS**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

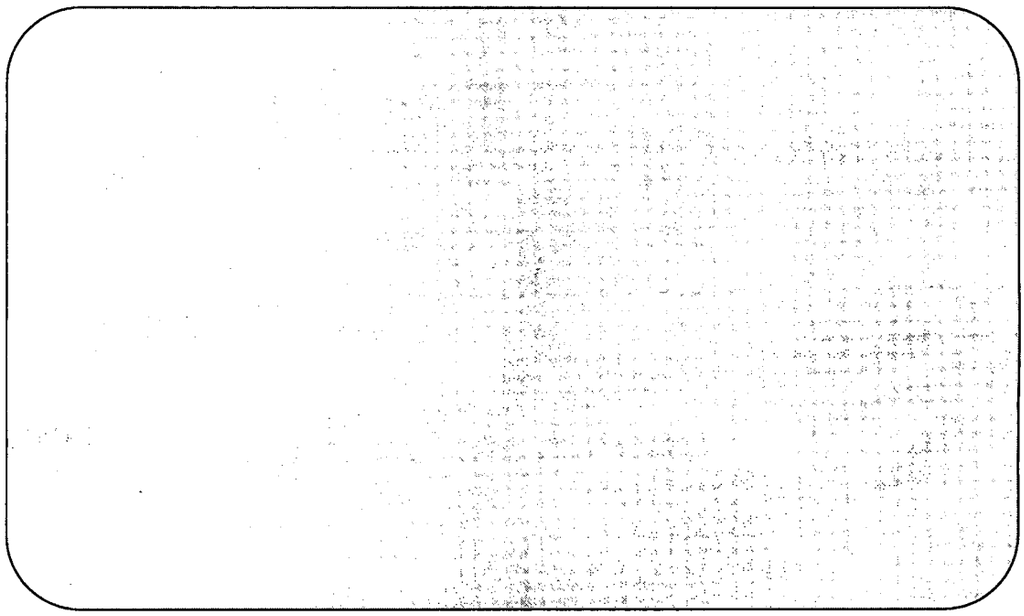
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Abril 21, 2011	11163342.6
EP	Mayo 27,2011	11167872.8

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

(10) **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso.
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
X	Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
X	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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional 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 del 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.
X	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
X	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/056914

Volker SCHULZE
Emil-Czekowski-Str. 5,
16562 Hohen
Neuendorf, Bergfelde,
Alemania
Nacionalidad Alemana

Dirk KOSEMUND
Klutstr. 14, 12587 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Antje, Margret WENGNER
Borkumstr. 12 c, 13189 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Gerhard SIEMEISTER
Reimerswalder Steig
26, 13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Detlef STÖCKIGT
Clara-Zetkin-Str. 27,
14471 Potsdam
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13, 10967 Berlin
Alemania
Nacionalidad Alemana

Hartmut SCHIROK
Pestalozzistr. 39a,
40764 Langenfeld,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Hans BRIEM
Emser Str. 3,
10719 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

(4)

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 102536

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230534	09/10/2013	9.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-248763- -00000-0000
Fecha: 2013-10-21 12:47:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 10 / 21 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 2
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-248763	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	**Otro**

Observaciones:

El CD Anexo Contiene un total de 11 Archivo 11 en formato pdf, los cuales fueron procesados.

Gricelda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-248763- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:47:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEiYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000189**

SOLICITUD DE:

1

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN: VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PÁGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/056914 Fecha Abril 16, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143329 A1 Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) **TRIAZOLOPIRIDINAS**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Abril 21, 2011	11163342.6
EP	Mayo 27,2011	11167872.8

9

Comprobante de pago No. 13- **Fecha** _____

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional 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 del 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

Volker SCHULZE **PCT/EP2012/056914**
Emil-Czekowski-Str. 5,
16562 Hohen
Neuendorf, Bergfelde,
Alemania
Nacionalidad Alemana

Dirk KOSEMUND
Klutstr. 14, 12587 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Antje, Margret WENGNER
Borkumstr. 12 e, 13189 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Gerhard SIEMEISTER
Reimerswalder Steig
26, 13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Detlef STÖCKIGT
Clara-Zetkin-Str. 27,
14471 Potsdam
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13, 10967 Berlin
Alemania
Nacionalidad Alemana

Hartmut SCHIROK
Pestalozzistr. 39a,
40764 Langenfeld,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Hans BRIEM
Emser Str. 3,
10719 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL
LEY 404

PO 84 157

N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.- -

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788, **COMPARECE**: **Dagmar MESSERER,** argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**, con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mi, al folio 274, protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte** y/o **Juan Guillermo Moure Pérez**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,

N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA**, que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad "BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán

N 015080568

presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania, Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 – 1. Certifico que las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim, Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368 Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente

documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento – Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como representantes de "Bayer Intellectual Property GmbH", de Monheim, habiendo tenido a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) – Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto: Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y aclarado:) Doctor Dumke.- … - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "Laura Thieberger-Matrícula de Traductores Alemán-Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12. Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese".- ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
120528 129072
28/05/2012 10 45 21

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
120528 252762
28/05/2012 10.45 21

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: **a)** Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; **b)** Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y **c)** Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos, en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA • NIHIL PEQUE PIDE

LEGALIZACION
LEY 404

L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº** 120528252762/0 **. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

COLEGIO DE ESCRIBANOS • LEGALIZACION • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SERIE A 0074636

CFNA

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPÚBLICA ARGENTINA
   El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por JUAN MANUEL SANGUINETTI
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
6. El día 28/05/2012
7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003)
8. Bajo el Número: 120528129072
9. Sello/Timbre:
10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA CAPITAL FEDERAL - REPÚBLICA ARGENTINA

CANCILLERIA ARGENTINA

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHULZE, Volker**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, KOSEMUND, Dirk**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, WENGNER, Antje, Margret**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SIEMEISTER, Gerhard**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, STÖCKIGT, Detlef**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LIENAU, Philip**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHIROK, Hartmut**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BRIEM, Hans**
VIII-2-1(iii)		**an agreement between Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Bayer Intellectual Property GmbH, dated (..)**

VIII-2-1	**Declaración: derecho a solicitar y a serle otorgada una patente** Declaración del derecho del solicitante, a la fecha de la presentación internacional, a solicitar y a serle otorgada una patente (reglas 4.17(ii) y 51*bis*.1(a)(ii)) en el caso de que la declaración según la regla 4.17(iv) no sea apropiada Nombre (APELLIDO, Nombre)	*En relación con esta solicitud internacional* *BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH tiene derecho a solicitar y a serle otorgada una patente en virtud de lo siguiente:*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor SCHULZE, Volker*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor KOSEMUND, Dirk*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor WENGNER, Antje, Margret*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor SIEMEISTER, Gerhard*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor STÖCKIGT, Detlef*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor LIENAU, Philip*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor SCHIROX, Hartmut*
VIII-2-1 (il)		*Bayer Pharma Aktiengesellschaft tiene derecho por ser empleador del inventor BRIEM, Hans*
VIII-2-1 (iii)		*Un convenio entre Bayer Pharma Aktiengesellschaft y Bayer Intellectual Property GmbH, fechado el (…)*

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 October 2012 (26.10.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/143329 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/056914

(22) International Filing Date:
16 April 2012 (16.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11163342.6 21 April 2011 (21.04.2011) EP
11167872.8 27 May 2011 (27.05.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCHULZE, Volker** [DE/DE]; Emil-Czekowski-Str. 5, 16562 Bergfelde (DE). **KOSEMUND, Dirk** [DE/DE]; Klutstr. 14, 12587 Berlin (DE). **WENGNER, Antje, Margret** [DE/DE]; Borkumstr. 12 e, 13189 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **STÖCKIGT, Detlef** [DE/DE]; Clara-Zetkin-Str. 27, 14471 Potsdam (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Jahnstr. 13, 10967 Berlin (DE). **SCHIROK, Hartmut** [DE/DE]; Pestalozzistr. 39a, 40764 Langenfeld (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Emser Str. 3, 10719 Berlin (DE).

(74) Common Representative: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

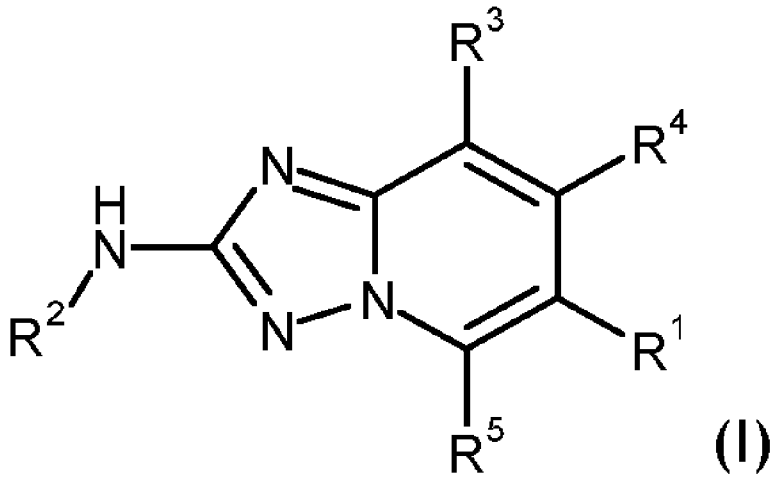
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title**: TRIAZOLOPYRIDINES



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to triazolopyridine compounds of general formula (I) : in which R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are as given in the description and in the claims, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds.

WO 2012/143329 A1

TRIAZOLOPYRIDINES

The present invention relates to triazolopyridine compounds of general formula (I) as described and defined herein, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to chemical compounds that inhibit Mps-1 (Monopolar Spindle 1) kinase (also known as Tyrosine Threonine Kinase, TTK). Mps-1 is a dual specificity Ser/Thr kinase which plays a key role in the activation of the mitotic checkpoint (also known as spindle checkpoint, spindle assembly checkpoint) thereby ensuring proper chromosome segregation during mitosis [Abrieu A *et al.*, Cell, 2001, 106, 83-93]. Every dividing cell has to ensure equal separation of the replicated chromosomes into the two daughter cells. Upon entry into mitosis, chromosomes are attached at their kinetochores to the microtubules of the spindle apparatus. The mitotic checkpoint is a surveillance mechanism that is active as long as unattached kinetochores are present and prevents mitotic cells from entering anaphase and thereby completing cell division with unattached chromosomes [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Once all kinetochores are attached in a correct amphitelic, *i.e.* bipolar, fashion with the mitotic spindle, the checkpoint is satisfied and the cell enters anaphase and proceeds through mitosis. The mitotic checkpoint consists of complex network of a number of essential proteins, including members of the MAD (mitotic arrest deficient, MAD 1-3) and Bub (Budding uninhibited by benzimidazole, Bub 1-3) families,

the motor protein CENP-E, Mps-1 kinase as well as other components, many of these being over-expressed in proliferating cells (*e.g.* cancer cells) and tissues [Yuan B *et al.*, Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. The essential role of Mps-1 kinase activity in mitotic checkpoint signalling has been shown by shRNA-silencing, chemical genetics as well as chemical inhibitors of Mps-1 kinase [Jelluma N *et al.*, PLos ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

There is ample evidence linking reduced but incomplete mitotic checkpoint function with aneuploidy and tumorigenesis [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. In contrast, complete inhibition of the mitotic checkpoint has been recognised to result in severe chromosome missegregation and induction of apoptosis in tumour cells [Kops GJ *et al.*, Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M and Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Therefore, mitotic checkpoint abrogation through pharmacological inhibition of Mps-1 kinase or other components of the mitotic checkpoint represents a new approach for the treatment of proliferative disorders including solid tumours such as carcinomas and sarcomas and leukaemias and lymphoid malignancies or other disorders associated with uncontrolled cellular proliferation.

Different compounds have been disclosed in prior art which show an inhibitory effect on Mps-1 kinase:

WO 2009/024824 A1 discloses 2-Anilinopurin-8-ones as inhibitors of Mps-1 for the treatment of proliferate disorders. WO 2010/124826 A1 discloses substituted imidazoquinoxaline compounds as inhibitors of Mps-1 kinase or TTK. WO 2011/026579 A1 discloses substituted aminoquinoxalines as Mps-1 inhibitors.

Substituted triazopyridine compounds have been disclosed for the treatment or prophylaxis of different diseases:

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) relates to triazole derivatives as kinase inhibitors, especially inhibitors of ITK or PI3K, for the treatment or prophylaxis of immunological, inflammatory or allergic disorders. Said triazole derivatives are exemplified as possessing an amide, urea, carbamate or aliphatic amine substituent in position 2.

WO 2009/010530 A1 discloses bicyclic heterorayl compounds and their use as phosphatidylinositol (PI) 3-kinase. Among other compounds also substituted triazolopyridines are mentioned.

WO 2009/027283 A1 discloses triazolopyridine compounds and their use as ASK (apoptosis signal-regulating kinase) inhibitors for the treatment of autoimmune diseases and neurodegenerative diseases.

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) relates to [1,2,4]-triazolo-[1,5-*a*]-pyridine and [1,2,4]-triazolo-[1,5-*c*]-pyrimidine compounds which inhibit AXL receptor tyrosine kinase function, and to the treatment of diseases and conditions that are mediated by AXL receptor tyrosine kinase, that are ameliorated by the inhibition of AXL receptor tyrosine kinase function etc., including proliferative conditions such as cancer, etc. Said compounds are exemplified as possessing a substituent in the 5-position of said compounds and a substituent in the 2-position.

WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) relates to [1,2,4]-triazolo-[1,5-*a*]-pyridines, which are useful as selective kinase inhibitors, to methods for producing such compounds and methods for treating or ameliorating kinase-mediated disorder.

However, the state of the art described above does not describe the triazolopyridine compounds of general formula (I) of the present invention, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same, as described herein and defined in the claims, and as referred to in this text as "compounds of the present invention", or their pharmacological activity.

In particular, said compounds of the present invention have surprisingly been found to effectively inhibit Mps-1 kinase and may therefore be used for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation a nd/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by Mps-1 kinase, such as, for example, haemotological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

WO2011/063908 is also related to triazolopyridine compounds as Mps-1 inhibitors. The effectiveness in inhibiting Mps-1 kinase was measured in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 10 μM adenosine triphosphate (ATP).

The cellular concentration of ATP in mammals is in the millimolar range. Therefore it is important that a drug substance is also effective in inhibiting Mps-1 kinase in a kinase assay with a concentration of ATP in the millimolar range, e.g. 2 mM ATP, in order to potentially achieve an antiproliferative effect in a cellular assay.

For oral dosing it is essential, that a drug substance is hydrolytically stable in acidic medium, e.g. at pH 2, to avoid hydrolysis of the drug compound before absorption.

The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of the most potent compounds specified in WO2011/063908, determined in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 10 µM ATP, was lower than 2 nM (more potent than 2 nM). However, all these compounds show either an IC_{50} higher than 30 nM (less potent than 30 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 2 mM ATP, or they show a low hydrolytic stability at pH 2 with more than 15 % decay after 24 h.

Surprisingly it was found, that the compounds of the present invention are characterized by

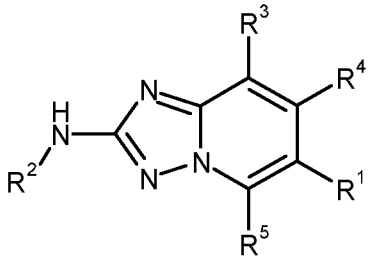
- an IC_{50} lower than 2 nM (more potent than 2 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 10 µM ATP, and
- an IC_{50} lower than 30 nM (more potent than 30 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 2 mM ATP, and
- a high hydrolytic stability, with less than 10 % decay after 24 h at pH 2.

Hence, the compounds of the present invention have surprising and advantageous properties. These unexpected findings give rise to the present selection invention. The compounds of the present invention are purposively

selected from the general formula of WO2011/063908 due to their superior inhibitory and stability properties.

SUMMARY of the INVENTION

The present invention provides novel compounds of general formula (I):



(I)

in which:

R^1 represents a phenyl or pyridyl group

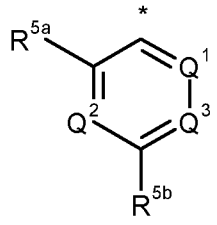
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents a group selected from: N, CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo;

Q^2 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

Q^3 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} represents a group selected from:
halo-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, -NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-$S(=O)_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, -O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8,

$-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^5 represents a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-, $-(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), $-(CH_2)_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), $-(CH_2)_q$-aryl, or $-(CH_2)_q$-heteroaryl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, aryl-, R^8-O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$,

-OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8, -S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7, -N(H)S(=O)$_2R^8$, -N(R^7)S(=O)$_2R^8$, -S(=O)$_2$N(H)R^8, -S(=O)$_2$NR^8R^7, -S(=O)(=NR^8)R^7,- S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group, wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n, m, p,
represent, independently from each other, an integer of 0, 1, 2 or 3;

and

q represents an integer of 0, 1, 2 or 3;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

The triazolopyridine compounds of general formula (I) effectively inhibit Mps-1 kinase – even at high ATP concentrations – and show a high hydrolytic stability. The present invention relates to the triazolopyridine compounds of general formula (I) as described and defined herein, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said

compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds. Preferred embodiments of the present invention are specified hereinafter as well as in the dependent claims.

DETAILED DESCRIPTION of the INVENTION

The terms as mentioned in the present text have preferably the following meanings :

The term "halogen atom" or "halo-" is to be understood as meaning a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

The term "C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent hydrocarbon group having 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, *e.g.* a methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, or 1,2-dimethylbutyl group, or an isomer thereof. Particularly, said group has 1, 2, 3 or 4 carbon atoms ("C_1-C_4-alkyl"), *e.g.* a methyl, ethyl, propyl, butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl group, more particularly 1, 2 or 3 carbon atoms ("C_1-C_3-alkyl"), *e.g.* a methyl, ethyl, n-propyl- or iso-propyl group.

The term "halo-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent hydrocarbon group in which the term "C_1-

C_6-alkyl" is defined *supra*, and in which one or more hydrogen atoms is replaced by a halogen atom, in identically or differently, *i.e.* one halogen atom being independent from another. Particularly, said halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkyl group is, for example, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, or $-CH_2CF_3$.

The term "C_1-C_6-alkoxy" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent, hydrocarbon group of formula $-O-(C_1$-C_6-alkyl), in which the term "C_1-C_6-alkyl" is defined *supra*, *e.g.* a methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, pentoxy, iso-pentoxy, or n-hexoxy group, or an isomer thereof.

The term "halo-C_1-C_6-alkoxy" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent C_1-C_6-alkoxy group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a halogen atom. Particularly, said halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkoxy group is, for example, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, or $-OCH_2CF_3$.

The term "C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a C_1-C_6-alkyl group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a C_1-C_6-alkoxy group, as defined *supra*, *e.g.* methoxyalkyl, ethoxyalkyl, propyloxyalkyl, iso-propoxyalkyl, butoxyalkyl, iso-butoxyalkyl, tert-butoxyalkyl, sec-butoxyalkyl, pentyloxyalkyl, iso-pentyloxyalkyl, hexyloxyalkyl group, or an isomer thereof.

The term "halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl group, as defined *supra*, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, in identically or differently, by a halogen atom. Particularly, said

halogen atom is F. Said halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl group is, for example, -$CH_2CH_2OCF_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCH_2F$, -$CH_2CH_2OCF_2CF_3$, or -$CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

The term "C_2-C_6-alkenyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, monovalent hydrocarbon group, which contains one or more double bonds, and which has 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, particularly 2 or 3 carbon atoms ("C_2-C_3-alkenyl"), it being understood that in the case in which said alkenyl group contains more than one double bond, then said double bonds may be isolated from, or conjugated with, each other. Said alkenyl group is, for example, a vinyl, allyl, (E)-2-methylvinyl, (Z)-2-methylvinyl, homoallyl, (E)-but-2-enyl, (Z)-but-2-enyl, (E)-but-1-enyl, (Z)-but-1-enyl, pent-4-enyl, (E)-pent-3-enyl, (Z)-pent-3-enyl, (E)-pent-2-enyl, (Z)-pent-2-enyl, (E)-pent-1-enyl, (Z)-pent-1-enyl, hex-5-enyl, (E)-hex-4-enyl, (Z)-hex-4-enyl, (E)-hex-3-enyl, (Z)-hex-3-enyl, (E)-hex-2-enyl, (Z)-hex-2-enyl, (E)-hex-1-enyl, (Z)-hex-1-enyl, isopropenyl, 2-methylprop-2-enyl, 1-methylprop-2-enyl, 2-methylprop-1-enyl, (E)-1-methylprop-1-enyl, (Z)-1-methylprop-1-enyl, 3-methylbut-3-enyl, 2-methylbut-3-enyl, 1-methylbut-3-enyl, 3-methylbut-2-enyl, (E)-2-methylbut-2-enyl, (Z)-2-methylbut-2-enyl, (E)-1-methylbut-2-enyl, (Z)-1-methylbut-2-enyl, (E)-3-methylbut-1-enyl, (Z)-3-methylbut-1-enyl, (E)-2-methylbut-1-enyl, (Z)-2-methylbut-1-enyl, (E)-1-methylbut-1-enyl, (Z)-1-methylbut-1-enyl, 1,1-dimethylprop-2-enyl, 1-ethylprop-1-enyl, 1-propylvinyl, 1-isopropylvinyl, 4-methylpent-4-enyl, 3-methylpent-4-enyl, 2-methylpent-4-enyl, 1-methylpent-4-enyl, 4-methylpent-3-enyl, (E)-3-methylpent-3-enyl, (Z)-3-methylpent-3-enyl, (E)-2-methylpent-3-enyl, (Z)-2-methylpent-3-enyl, (E)-1-methylpent-3-enyl, (Z)-1-methylpent-3-enyl, (E)-4-methylpent-2-enyl, (Z)-4-methylpent-2-enyl, (E)-3-methylpent-2-enyl, (Z)-3-methylpent-2-enyl, (E)-2-methylpent-2-enyl, (Z)-2-methylpent-2-enyl, (E)-1-methylpent-2-enyl, (Z)-1-methylpent-2-enyl, (E)-4-methylpent-1-enyl, (Z)-4-methylpent-1-enyl, (E)-3-methylpent-1-enyl, (Z)-3-methylpent-1-enyl, (E)-2-methylpent-1-enyl, (Z)-2-methylpent-1-

enyl, (E)-1-methylpent-1-enyl, (Z)-1-methylpent-1-enyl, 3-ethylbut-3-enyl, 2-ethylbut-3-enyl, 1-ethylbut-3-enyl, (E)-3-ethylbut-2-enyl, (Z)-3-ethylbut-2-enyl, (E)-2-ethylbut-2-enyl, (Z)-2-ethylbut-2-enyl, (E)-1-ethylbut-2-enyl, (Z)-1-ethylbut-2-enyl, (E)-3-ethylbut-1-enyl, (Z)-3-ethylbut-1-enyl, 2-ethylbut-1-enyl, (E)-1-ethylbut-1-enyl, (Z)-1-ethylbut-1-enyl, 2-propylprop-2-enyl, 1-propylprop-2-enyl, 2-isopropylprop-2-enyl, 1-isopropylprop-2-enyl, (E)-2-propylprop-1-enyl, (Z)-2-propylprop-1-enyl, (E)-1-propylprop-1-enyl, (Z)-1-propylprop-1-enyl, (E)-2-isopropylprop-1-enyl, (Z)-2-isopropylprop-1-enyl, (E)-1-isopropylprop-1-enyl, (Z)-1-isopropylprop-1-enyl, (E)-3,3-dimethylprop-1-enyl, (Z)-3,3-dimethylprop-1-enyl, 1-(1,1-dimethylethyl)ethenyl, buta-1,3-dienyl, penta-1,4-dienyl, hexa-1,5-dienyl, or methylhexadienyl group. Particularly, said group is vinyl or allyl.

The term "C_2-C_6-alkynyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, monovalent hydrocarbon group which contains one or more triple bonds, and which contains 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, particularly 2 or 3 carbon atoms ("C_2-C_3-alkynyl"). Said C_2-C_6-alkynyl group is, for example, ethynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-inyl, hex-3-inyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl, 1-methylprop-2-ynyl, 2-methylbut-3-ynyl, 1-methylbut-3-ynyl, 1-methylbut-2-ynyl, 3-methylbut-1-ynyl, 1-ethylprop-2-ynyl, 3-methylpent-4-ynyl, 2-methylpent-4-ynyl, 1-methylpent-4-ynyl, 2-methylpent-3-ynyl, 1-methylpent-3-ynyl, 4-methylpent-2-ynyl, 1-methylpent-2-ynyl, 4-methylpent-1-ynyl, 3-methylpent-1-ynyl, 2-ethylbut-3-ynyl, 1-ethylbut-3-ynyl, 1-ethylbut-2-ynyl, 1-propylprop-2-ynyl, 1-isopropylprop-2-ynyl, 2,2-dimethylbut-3-inyl, 1,1-dimethylbut-3-ynyl, 1,1-dimethylbut-2-ynyl, or 3,3-dimethylbut-1-ynyl group. Particularly, said alkynyl group is ethynyl, prop-1-ynyl, or prop-2-inyl.

The term "C_3-C_6-cycloalkyl" is to be understood as preferably meaning a saturated, monovalent, mono-, or bicyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5 or 6 carbon atoms ("C_3-C_6-cycloalkyl"). Said C_3-C_6-cycloalkyl group is for example, a monocyclic hydrocarbon ring, *e.g.* a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl or a bicyclic hydrocarbon ring. Said cycloalkyl ring can optionally contain one or more double bonds *e.g.* cycloalkenyl, such as a cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl or cyclohexenyl group, wherein the bond between said ring with the rest of the molecule may be to any carbon atom of said ring, be it saturated or unsaturated.

The term "heterocyclic ring", as used in the term "4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered heterocyclic ring", or "4- to 6-membered heterocyclic ring" or "5- to 6-membered heterocyclic ring", for example, as used in the definition of compounds of general formula (I) as defined herein, is to be understood as meaning a saturated or partially unsaturated, mono-, bi- or poly-cyclic nitrogen atom-containing ring, said nitrogen atom being the point of attachment of said heterocyclic ring with the rest of the molecule. Said nitrogen atom-containing ring optionally further contains 1 or 2 heteroatom-containing groups selected from O, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, NR' in which R' represents C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, -C(=O)-(C_1-C_6-alkyl) or -C(=O)-(C_1-C_6-cycloalkyl). Particularly, without being limited thereto, said nitrogen atom-containing ring can be a 4-membered ring, such as an azetidinyl ring, for example, or a 5-membered ring, such as a pyrrolidinyl ring, for example, or a 6-membered ring, such as a piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl ring, for example, or a 7-membered ring, such as a diazepanyl ring ring, for example, or an 8-, 9-, or 10-membered ring, such as a cycloheptylaminyl, cyclooctylaminyl, or cyclononylaminyl ring, respectively, for example ; it being reiterated that any of the above-mentioned nitrogen atom-containing rings can further contain 1 or 2 heteroatom-containing groups selected from O, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, NR' in which R' is as defined *supra*.

As mentioned *supra*, said nitrogen atom-containing ring can be bicyclic, such as, without being limited thereto, a 5,5-membered ring, *e.g.* a hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl) ring, or a 5,6-membered bicyclic ring, *e.g.* a hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl ring, or for example. As mentioned *supra*, said nitrogen atom-containing ring can be partially unsaturated, *i.e.* it can contain one or more double bonds, such as, without being limited thereto, a 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, or 4H-[1,4]thiazinyl ring, for example, or, it may be benzo-fused, such as, without being limited thereto, a dihydroisoquinolinyl ring, for example.

The term "3- to 10-membered heterocycloalkyl" is to be understood as preferably meaning a saturated or partially unsaturated, monovalent, mono- or bicyclic hydrocarbon ring which contains 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9 carbon atoms, and one or more heteroatom-containing groups selected from C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, NR', wherein R' represents a C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, -C(=O)-(C_1-C_6-alkyl) or -C(=O)-(C_1-C_6-cycloalkyl). Particularly, said ring can contain 2, 3, 4, or 5 carbon atoms, and one or more of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "3- to 6-membered heterocycloalkyl"), more particularly said ring can contain 4 or 5 carbon atoms, and one or more of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "5- to 6-membered heterocycloalkyl"). Said heterocycloalkyl ring is for example, a monocyclic heterocycloalkyl ring such as an oxyranyl, oxetanyl, aziridinyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, trithianyl, or chinuclidinyl group. Optionally, said heterocycloalkyl ring can contain one or more double bonds, *e.g.* 4H-pyranyl, 2H-pyranyl, 3H-diazirinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, [1,3]dioxolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothiophenyl, 2,3-

dihydrothiophenyl, 4,5-dihydrooxazolyl, or 4H-[1,4]thiazinyl group, or, it may be benzo fused.

The term "aryl" is to be understood as preferably meaning a monovalent, aromatic or partially aromatic, mono-, or bi- or tricyclic hydrocarbon ring having 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 carbon atoms (a "C_6-C_{14}-aryl" group), particularly a ring having 6 carbon atoms (a "C_6-aryl" group), *e.g.* a phenyl group, or a biphenyl group, or a ring having 9 carbon atoms (a "C_9-aryl" group), *e.g.* an indanyl or indenyl group, or a ring having 10 carbon atoms (a "C_{10}-aryl" group), *e.g.* a tetralinyl, dihydronaphthyl, or naphthyl group, or a ring having 13 carbon atoms, (a "C_{13}-aryl" group), *e.g.* a fluorenyl group, or a ring having 14 carbon atoms, (a "C_{14}-aryl" group), *e.g.* an anthranyl group.

The term "heteroaryl" is understood as preferably meaning a monovalent, aromatic, mono- or bicyclic aromatic ring system having 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 ring atoms (a "5- to 14-membered heteroaryl" group), particularly 5 or 6 or 9 or 10 atoms, and which contains at least one heteroatom which may be identical or different, said heteroatom being such as oxygen, nitrogen or sulfur, and can be monocyclic, bicyclic, or tricyclic, and in addition in each case can be benzocondensed. Particularly, heteroaryl is selected from thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4H-pyrazolyl *etc.*, and benzo derivatives thereof, such as, for example, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, *etc.*; or pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, *etc.*, and benzo derivatives thereof, such as, for example, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, *etc.*; or azocinyl, indolizinyl, purinyl, *etc.*, and benzo derivatives thereof; or cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthpyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xanthenyl, or oxepinyl, *etc.* More particularly,

heteroaryl is selected from pyridyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, indazolyl, quinazolinyl, thienyl, quinolinyl, benzothienyl, pyrazolyl, or furanyl.

The term "alkylene" is understood as preferably meaning an optionally substituted hydrocarbon chain (or "tether") having 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, *i.e.* an optionally substituted $-CH_2-$ ("methylene" or "single membered tether" or, for example $-C(Me)_2-$), $-CH_2-CH_2-$ ("ethylene", "dimethylene", or "two-membered tether"), $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("propylene", "trimethylene", or "three-membered tether"), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("butylene", "tetramethylene", or "four-membered tether"), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("pentylene", "pentamethylene" or "five-membered ether"), or $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("hexylene", "hexamethylene", or six-membered tether") group. Particularly, said alkylene tether has 1, 2, 3, 4, or 5 carbon atoms, more particularly 1 or 2 carbon atoms.

The term "C_1-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definition of "C_1-C_6-alkyl", "C_1-C_6-haloalkyl", "C_1-C_6-alkoxy", or "C_1-C_6-haloalkoxy" is to be understood as meaning an alkyl group having a finite number of carbon atoms of 1 to 6, *i.e.* 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_1-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, *e.g.* C_1-C_6, C_2-C_5, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; particularly C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; more particularly C_1-C_4; in the case of "C_1-C_6-haloalkyl" or "C_1-C_6-haloalkoxy" even more particularly C_1-C_2.

Similarly, as used herein, the term "C_2-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definitions of "C_2-C_6-alkenyl" and "C_2-C_6-alkynyl", is to be understood as meaning an alkenyl group or an alkynyl group having a finite number of carbon atoms of 2 to 6, *i.e.* 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_2-C_6" is to be interpreted as any sub-range

comprised therein, *e.g.* C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; particularly C_2-C_3.

Further, as used herein, the term "C_3-C_6", as used throughout this text, *e.g.* in the context of the definition of "C_3-C_6-cycloalkyl", is to be understood as meaning a cycloalkyl group having a finite number of carbon atoms of 3 to 6, *i.e.* 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_3-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, *e.g.* C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; particularly C_3-C_6.

As used herein, the term "leaving group" refers to an atom or a group of atoms that is displaced in a chemical reaction as stable species taking with it the bonding electrons. Preferably, a leaving group is selected from the group comprising: halo, in particular chloro, bromo or iodo, methanesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, nonafluorobutanesulfonyloxy, (4-bromo-benzene)sulfonyloxy, (4-nitro-benzene)sulfonyloxy, (2-nitro-benzene)-sulfonyloxy, (4-isopropyl-benzene)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-benzene)-sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-benzene)sulfonyloxy, (4-tertbutyl-benzene)sulfonyloxy, benzenesulfonyloxy, and (4-methoxy-benzene)sulfonyloxy.

As used herein, the term "one or more times", *e.g.* in the definition of the substituents of the compounds of the general formulae of the present invention, is understood as meaning "one, two, three, four or five times, particularly one, two, three or four times, more particularly one, two or three times, even more particularly one or two times".

Where the plural form of the word compounds, salts, polymorphs, hydrates, solvates and the like, is used herein, this is taken to mean also a single compound, salt, polymorph, isomer, hydrate, solvate or the like.

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric centre, depending upon the location and nature of the various substituents desired. Asymmetric carbon atoms may be present in the (R) or (S) configuration, resulting in racemic mixtures in the case of a single asymmetric centre, and diastereomeric mixtures in the case of multiple asymmetric centres. In certain instances, asymmetry may also be present due to restricted rotation about a given bond, for example, the central bond adjoining two substituted aromatic rings of the specified compounds.

Substituents on a ring may also be present in either cis or trans form. It is intended that all such configurations (including enantiomers and diastereomers), are included within the scope of the present invention.

Preferred compounds are those which produce the more desirable biological activity. Separated, pure or partially purified isomers and stereoisomers or racemic or diastereomeric mixtures of the compounds of this invention are also included within the scope of the present invention. The purification and the separation of such materials can be accomplished by standard techniques known in the art.

The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers. Examples of appropriate acids are tartaric, diacetyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known in the art, for example, by chromatography or fractional crystallisation. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (*e.g.*, chiral HPLC columns), with or

without conventional derivatisation, optimally chosen to maximise the separation of the enantiomers. Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Diacel, *e.g.*, Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivatisation, are also useful. The optically active compounds of this invention can likewise be obtained by chiral syntheses utilizing optically active starting materials.

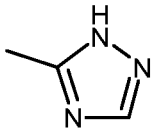
In order to limit different types of isomers from each other reference is made to IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

The invention also includes all suitable isotopic variations of a compound of the invention. An isotopic variation of a compound of the invention is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually or predominantly found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into a compound of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine, chlorine, bromine and iodine, such as ^{2}H (deuterium), ^{3}H (tritium), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I and ^{131}I, respectively. Certain isotopic variations of a compound of the invention, for example, those in which one or more radioactive isotopes such as ^{3}H or ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of a compound of the invention can generally be prepared by conventional procedures known by a person skilled in the art such as by the illustrative methods or by the

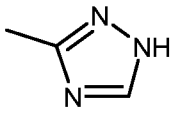
preparations described in the examples hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

The present invention includes all possible stereoisomers of the compounds of the present invention as single stereoisomers, or as any mixture of said stereoisomers, in any ratio. Isolation of a single stereoisomer, *e.g.* a single enantiomer or a single diastereomer, of a compound of the present invention may be achieved by any suitable state of the art method, such as chromatography, especially chiral chromatography, for example.

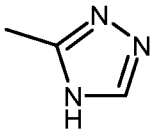
Further, the compounds of the present invention may exist as tautomers. For example, any compound of the present invention which contains a pyrazole moiety as a heteroaryl group for example can exist as a 1H tautomer, or a 2H tautomer, or even a mixture in any amount of the two tautomers, or a triazole moiety for example can exist as a 1H tautomer, a 2H tautomer, or a 4H tautomer, or even a mixture in any amount of said 1H, 2H and 4H tautomers, *viz.* :



1H-tautomer



2H-tautomer



4H-tautomer.

The present invention includes all possible tautomers of the compounds of the present invention as single tautomers, or as any mixture of said tautomers, in any ratio.

Further, the compounds of the present invention can exist as N-oxides, which are defined in that at least one nitrogen of the compounds of the present invention is oxidised. The present invention includes all such possible N-oxides.

The present invention also relates to useful forms of the compounds as disclosed herein, such as metabolites, hydrates, solvates, prodrugs, salts, in particular pharmaceutically acceptable salts, and co-precipitates.

The compounds of the present invention can exist as a hydrate, or as a solvate, wherein the compounds of the present invention contain polar solvents, in particular water, methanol or ethanol for example as structural element of the crystal lattice of the compounds. The amount of polar solvents, in particular water, may exist in a stoichiometric or non-stoichiometric ratio. In the case of stoichiometric solvates, *e.g.* a hydrate, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvates or hydrates, respectively, are possible. The present invention includes all such hydrates or solvates.

Further, the compounds of the present invention can exist in free form, *e.g.* as a free base, or as a free acid, or as a zwitterion, or can exist in the form of a salt. Said salt may be any salt, either an organic or inorganic addition salt, particularly any pharmaceutically acceptable organic or inorganic addition salt, customarily used in pharmacy.

The term “pharmaceutically acceptable salt" refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the present invention. For example, see S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the present invention may be, for example, an acid-addition salt of a compound of the present invention bearing a nitrogen atom, in a chain or in a ring, for example, which is sufficiently basic, such as an acid-addition salt with an inorganic acid, such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric, or nitric acid, for example, or with an organic acid, such as formic, acetic,

acetoacetic, pyruvic, trifluoroacetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salicylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, cinnamic, cyclopentanepropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconic, sulfamic, trifluoromethanesulfonic, dodecylsulfuric, ethansulfonic, benzenesulfonic, para-toluenesulfonic, methansulfonic, 2-naphthalenesulfonic, naphthalinedisulfonic, camphorsulfonic acid, citric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, succinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glycerophosphoric, aspartic, sulfosalicylic, hemisulfuric, or thiocyanic acid, for example.

Further, another suitably pharmaceutically acceptable salt of a compound of the present invention which is sufficiently acidic, is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically acceptable cation, for example a salt with N-methyl-glucamine, dimethyl-glucamine, ethyl-glucamine, lysine, dicyclohexylamine, 1,6-hexadiamine, ethanolamine, glucosamine, sarcosine, serinol, tris-hydroxy-methyl-aminomethane, aminopropandiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantriol. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternised with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides ; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate ; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and strearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

Those skilled in the art will further recognise that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts of acidic compounds of the

invention are prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

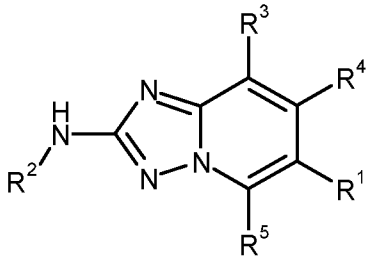
The present invention includes all possible salts of the compounds of the present invention as single salts, or as any mixture of said salts, in any ratio.

As used herein, the term "*in vivo* hydrolysable ester" is understood as meaning an *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the present invention containing a carboxy or hydroxy group, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include for example alkyl, cycloalkyl and optionally substituted phenylalkyl, in particular benzyl esters, C_1-C_6 alkoxymethyl esters, *e.g.* methoxymethyl, C_1-C_6 alkanoyloxymethyl esters, *e.g.* pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_3-C_8 cycloalkoxy-carbonyloxy-C_1-C_6 alkyl esters, *e.g.* 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl ; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters, *e.g.* 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl ; and C_1-C_6-alkoxycarbonyloxyethyl esters, *e.g.* 1-methoxycarbonyloxyethyl, and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the present invention containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and [alpha]-acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of [alpha]-acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. The present invention covers all such esters.

Furthermore, the present invention includes all possible crystalline forms, or polymorphs, of the compounds of the present invention, either as single polymorphs, or as a mixture of more than one polymorphs, in any ratio.

In accordance with a first aspect, the present invention covers compounds of general formula (I):



(I)

in which:

R^1 represents a phenyl or a pyridyl group

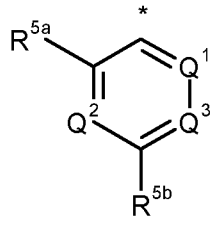
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents a group selected from: N, CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo;

Q^2 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

Q^3 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} represents a group selected from:
halo-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, -NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, -O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8,

-S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7, -N(H)S(=O)$_2R^8$, -N(R^7)S(=O)$_2R^8$, -S(=O)$_2$N(H)R^8, -S(=O)$_2$NR^8R^7, -S(=O)(=NR^8)R^7, -S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^5 represents a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-, -(CH_2)$_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -(CH_2)$_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), -(CH_2)$_q$-aryl, or -(CH_2)$_q$-heteroaryl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(CH_2)$_n$(CHOH)(CH_2)$_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-(CH_2)$_n$(CHOH)(CH_2)$_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, aryl-, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8,

$-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S-, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$,- $S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group, wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1$-C_3-alkyl)$-C(=O)R^7$, $-N(C_1$-C_3-alkyl)$-C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alkyl-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n, m, p,
represent, independently from each other, an integer of 0, 1, 2 or 3;

and

q represents an integer of 0, 1, 2 or 3.

As defined *supra*, R^1 is a substituted phenyl or pyridyl group. Preferably, R^1 is a substituted phenyl group.

In a preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

In a preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a $-N(H)C(=O)R^6$ substituent, and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.

In a preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a $-C(=O)N(H)R^6$ substituent, and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.

In a preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a $-N(H)C(=O)R^6$ substituent, and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

In a preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a -C(=O)N(H)R^6 substituent, and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, in para-position to the point of attachment of the phenyl group with the rest of the molecule, with
-N(H)C(=O)R^6; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, in para-position to the point of attachment of the phenyl group with the rest of the molecule, with
-C(=O)N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group which is para-substituted with respect to the point of attachement of the phenyl group with the rest of the molecule, as depicted in formula (I), with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group which is para-substituted with respect to the point of attachement of the phenyl group with the rest of the molecule, as depicted in formula (I), with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

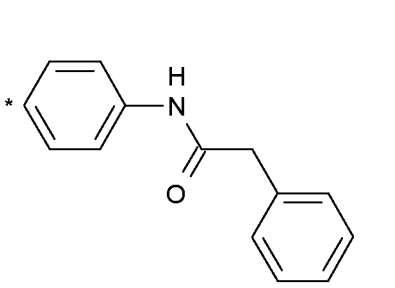
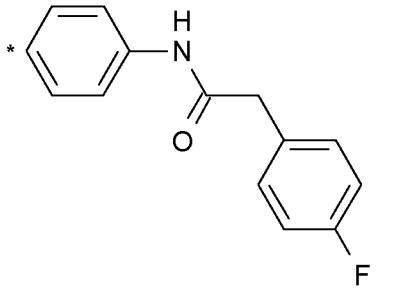
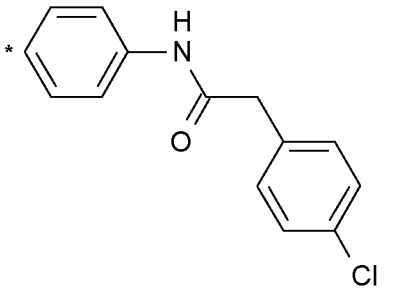
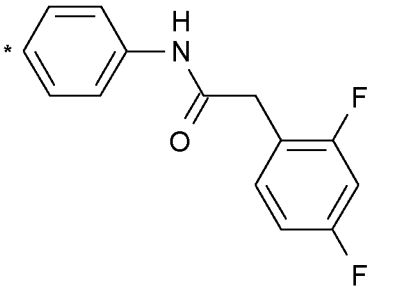
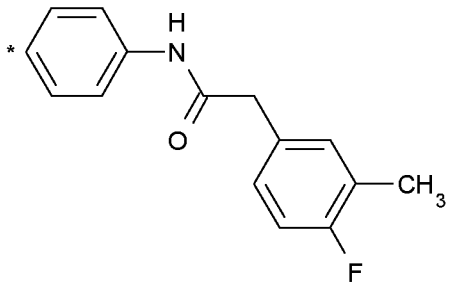
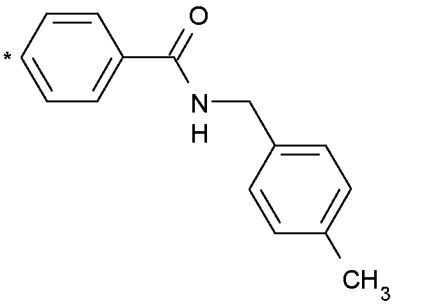
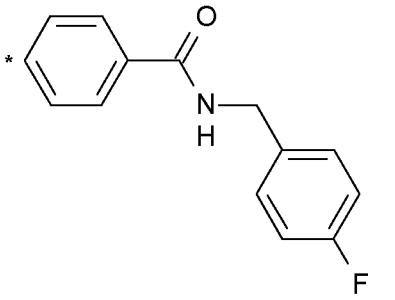
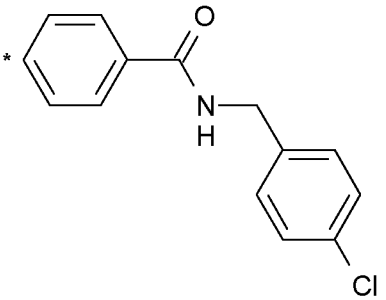
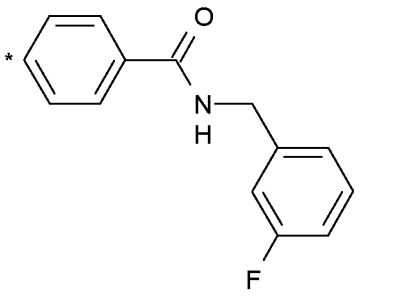
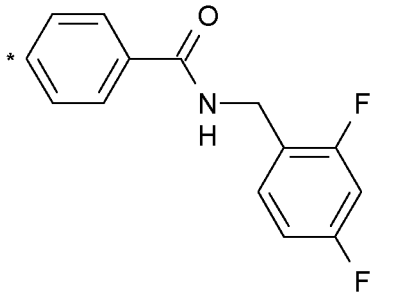
R^1 represents a phenyl group which is para-substituted with respect to the point of attachement of the phenyl group with the rest of the molecule, as depicted in formula (I), with a substituent selected from:
$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$.

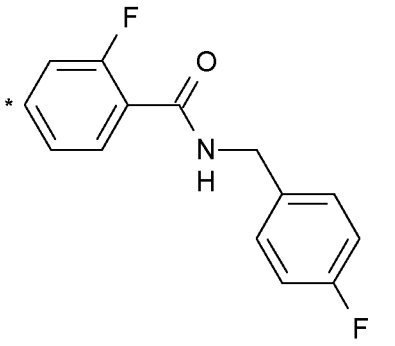
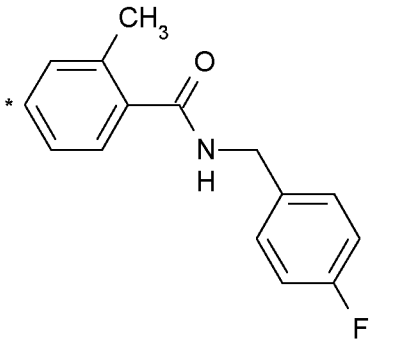
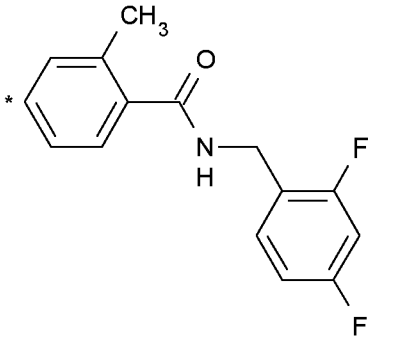
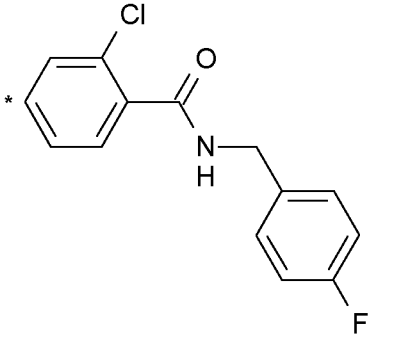
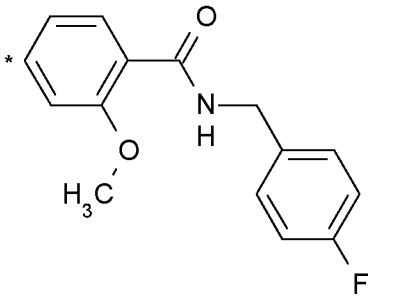
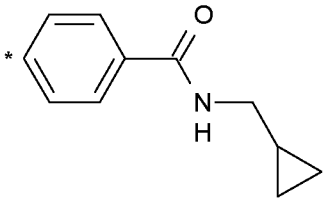
In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group which is para-substituted with respect to the point of attachement of the phenyl group with the rest of the molecule, as depicted in formula (I), with a substituent selected from:
$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a group selected from:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

Q^1 represents a group selected from: CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo.

Preferably, Q^1 represents CH.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

Q^2 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c};

wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferably, Q^2 represents CH.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

Q^3 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c},

wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferably, Q^3 represents CH or N.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

Q^1 and Q^2 represent CH, and Q^3 represents CH or N.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^3 represents a hydrogen atom, halo-, hydroxy-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, or C_1-C_4-alkoxy- group.

Preferably, R^3 represents a hydrogen atom.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^4 represents a hydrogen atom, halo-, a C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl- or C_1-C_6-alkoxy- group.

Preferably, R^4 represents a hydrogen atom.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^3 and R^4 represent a hydrogen atom.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a group selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, R^8-S-, R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-.

Preferably, R^{5a} is selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-.

More preferably, R^{5a} is selected from:

F-, methyl-, methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, iso-propoxy-, cyclopropyl-O-, cyclopropyl-CH_2-O-, CH_3-O-CH_2CH_2-O-, CHF_2-O-, CF_3-O-, CF_3CH_2-O-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a C_1-C_6-alkoxy-, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a C_1-C_3-alkoxy-, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a halo-C_1-C_6-alkoxy-, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a halo-C_1-C_3-alkoxy-, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5a} represents a (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a group selected from:

halo-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-,
hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-,
halo-C_1-C_6-alkoxy-, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -N(H)C(=O)R^8,
-N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)S(=O)$_2R_8$, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8,
-C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-,
R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferably, R^{5b} is selected from:

halo-, cyano-, -NR^7R^7, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8,-N(R^7)C(=O)R^8,
-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8,
hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)S(=O)$_2R_8$.

More preferably, R^{5b} is selected from:

fluoro-, cyano-, methoxy-, -CH_2-OH, -C(OH)$(CH_3)_2$, -N$(CH_3)_2$, -C(=O)NH_2,
-C(=O)N$(CH_3)_2$, -C(=O)N$(C_2H_5)_2$, -C(=O)N$(CH_3)(C_2H_5)$, -C(=O)NH(C_2H_5),

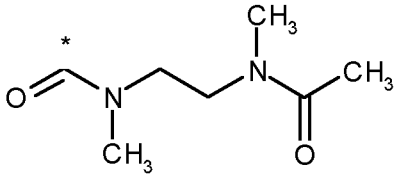
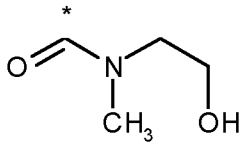
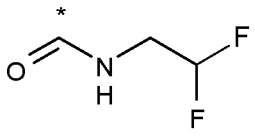
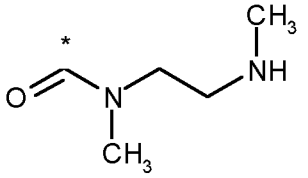
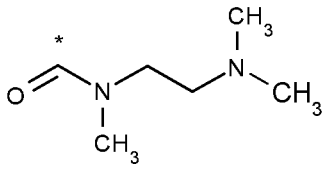
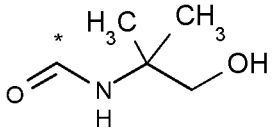
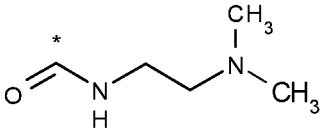
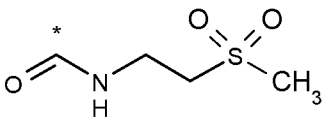
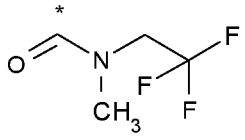
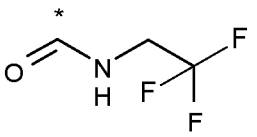
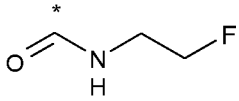
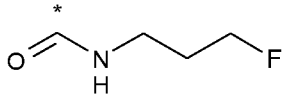
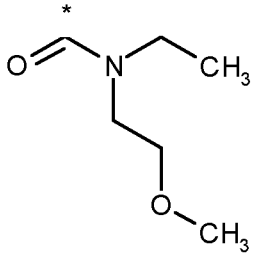
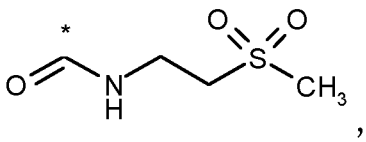
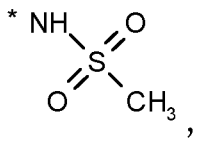
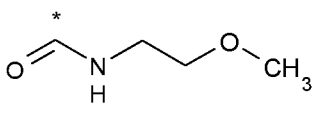
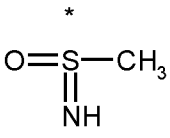
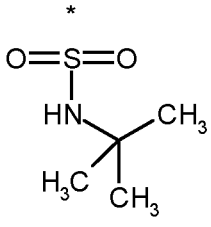
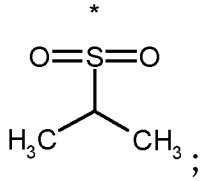
-C(=O)NH(CH_3), -C(=O)NH($C(CH_3)_3$), -C(=O)NH(CH_2CH_2OH),

-C(=O)NH(CH_2CH_2F), -C(=O)NH($CH_2CH_2OCH_3$), -C(=O)NH($CH_2CH_2OCH_2CH_3$),

-C(=O)NH($C(CH_3)_2CH_2OH$),

-C(=O)NH($CH_2C(CH_3)_2OH$), -C(=O)NH(CH_2CF_3),

-S(=O)CH_3, $(CH_3)S(=O)_2$-, $(C_2H_5)S(=O)_2$-, -N(H)C(=O)CH_3,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a group selected from:

$-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $-C(=O)N(H)R^8$ group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $-C(=O)NR^8R^7$ group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $R^8-S(=O)-$ group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $R^8-S(=O)_2-$, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $-S(=O)(=NR^7)R^8$ group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a $-C(=O)N(H)R^7$ group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^{5b} represents a R^7-S(=O)$_2$-, group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), -$(CH_2)_q$-aryl, or -$(CH_2)_q$-heteroaryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-;

wherein q is 1 or 2.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

-$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), -$(CH_2)_q$-aryl, or -$(CH_2)_q$-heteroaryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-;

wherein q is 0 or 1.

The C_3-C_6-cycloalkyl- group preferably is a cyclopropyl- group; the aryl-group is preferably a phenyl- group; the heteroaryl- group is preferably a pyridyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$-cycloalkyl), $-(CH_2)$-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-.

The C_3-C_6-cycloalkyl- group preferably is a cyclopropyl- group; the aryl-group is preferably a phenyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-CH_2-(C_3-C_6$-cycloalkyl) or $-CH_2$-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-.

The C_3-C_6-cycloalkyl- group preferably is a cyclopropyl- group; the aryl-group is preferably a phenyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$-cycloalkyl), $-(CH_2)$-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-.

The C_3-C_6-cycloalkyl- group preferably is a cyclopropyl- group; the aryl- group is preferably a phenyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-(CH_2)$-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-.

The aryl- group is preferably a phenyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-(CH_2)$-(C_3-C_6-cycloalkyl);

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-

The C_3-C_6-cycloalkyl- group preferably is a cyclopropyl- group.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^6 represents a group selected from:

$-(CH_2)$-phenyl, $-(CH_2)$-cyclopropyl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-;

wherein q is 0 or 1.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^7 represents a hydrogen atom, or a C_1-C_6-alkyl-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^7 represents a hydrogen atom, or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- group,
wherein said C_1-C_6-alkyl-group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^8 represents a hydrogen atom or C_3-C_6-cycloalkyl- group,
wherein said C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- group,
wherein said C_1-C_6-alkyl-group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halo-, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^8 represents a hydrogen atom or C_3-C_6-cycloalkyl- group,

wherein said C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halo-, C_1-C_3-alkyl-, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- group,

wherein said C_1-C_6-alkyl-group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from: halo-.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

n represents an integer of 0, 1 or 2.

Preferably, n represent 0 or 1.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

q represents an integer of 0, 1 or 2.

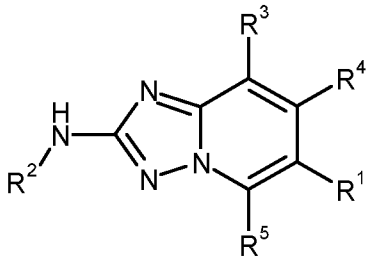
Preferably, q represents 1 or 2.

More preferably, q = 1.

It is to be understood that the present invention relates also to any combination of the preferred embodiments described above.

Some examples of combinations are given hereinafter. However, the invention is not limited to these combinations.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I):



(I)

in which:

R^1 represents a phenyl group

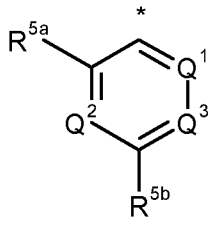
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

R^{5a} represents a group selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, R^8-S-,

R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-(CH_2)$_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:

halo-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^1 represents a group selected from: CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo;

Q^2 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c};

wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^3 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c},

wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3 represents a hydrogen atom, halo-, hydroxy-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, or C_1-C_4-alkoxy- group;

R^4 represents a hydrogen atom, halo-, a C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl- or C_1-C_6-alkoxy- group;

R^5 represents a hydrogen atom.

R^6 represents a group selected from:

C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-, -(CH_2)$_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -(CH_2)$_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), -(CH_2)$_q$-aryl, or -(CH_2)$_q$-heteroaryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-,

C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group, wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

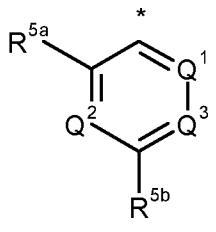
n represents an integer of 0, 1 or 2; and

q represents an integer of 0, 1 or 2.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents CH;

Q^2 represents CH;

Q^3 represents CH or N;

R^{5a} represents a group selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-,

(C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3, R^4, and R^5 represent a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from:

-(CH_2)-(C_3-C_6-cycloalkyl) or -(CH_2)-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-,

C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-,

C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group, wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-

C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n represents an integer of 0, 1 or 2;

q represents an integer of 1 or 2.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

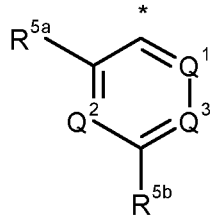
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents CH;

Q^2 represents CH;

Q^3 represents CH or N;

R^{5a} represents a group selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-,

(C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S$(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3, R^4 and R^5 represent a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from:

-CH_2-(cyclopropyl) or -CH_2-(phenyl);

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group,

wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n represents an integer of 0 or 1; and

q represents an integer of 1.

In another preferred embodiment, the invention relates to compounds of formula (I), wherein :

R^1 represents a phenyl group

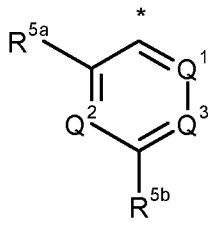
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents CH;

Q^2 represents CH;

Q^3 represents CH or N;

R^{5a} represents a group selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-(CH_2)$_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:

halo-, cyano-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3, R^4 and R^5 represent a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from:

-CH_2-(C_3-C_6-cycloalkyl) or -CH_2-aryl;

wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group,

wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, -NHR^7, -NR^{7}R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alkyl)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alkyl-, R^7-S(=O)$_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n represents an integer of 0 or 1; and

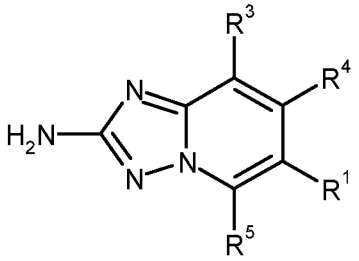
q represents an integer of 1.

It is to be understood that the present invention relates to any sub-combination within any embodiment of the present invention of compounds of general formula (I), *supra*.

More particularly still, the present invention covers compounds of general formula (I) which are disclosed in the Example section of this text, *infra*.

In accordance with another aspect, the present invention covers methods of preparing compounds of the present invention, said methods comprising the steps as described in the Experimental Section herein.

In a preferred embodiment, the present invention relates to a method of preparing compounds of general formula (I) of the present invention, in which method an intermediate compound of general formula (5) :



(5)

in which R^1, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*,

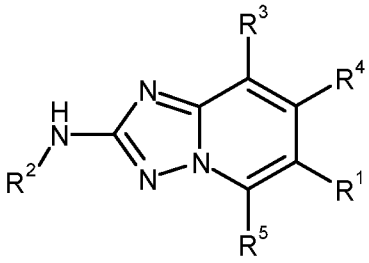
is allowed to react with an aryl halide of general formula (5a) :

R^2-Y

(5a)

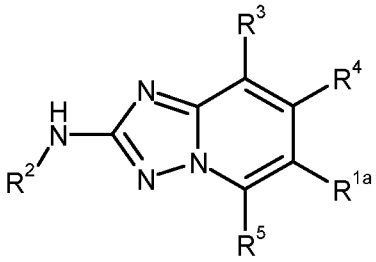
in which R^2 is as defined for the compounds of general formula (I), *supra*, and Y represents a halogen atom,

thus providing a compound of general formula (I) :



(I)

In another preferred embodiment, the present invention relates to a method of preparing compounds of general formula (I), *supra*, in which method an intermediate compound of general formula (7) :



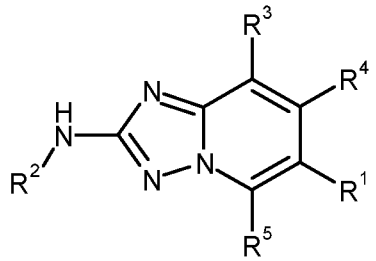
(7)

in which R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*, and R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound,
is allowed to react with a compound of general formula :

R^{1b}-X

(7a)

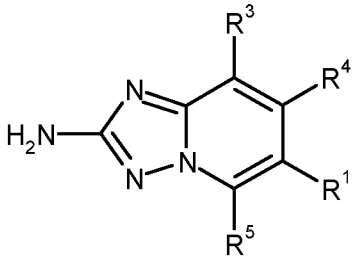
in which R^{1b} is $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, or $-S(=O)_2R^6$, (R^6 and R^7 being as defined for compounds of general formula (I), *supra*), and X is a suitable functional group (*e.g.* an –OH, -O-C_1-C_6-alkyl group, or a halogen atom), via which the R^{1b} of the R^{1b}-X compound (7a) can be coupled, via a coupling reaction, such as an amide coupling reaction for example, onto the $-NH_2$ substituent bound to the aryl group R^{1a} of compound (7), thereby replacing said X with said R^{1a},
thus providing a compound of general formula (I) :



(I)

In accordance with a further aspect, the present invention covers intermediate compounds which are useful in the preparation of compounds of the present invention of general formula (I), particularly in the method described herein. In particular, the present invention covers :

a) compounds of general formula (5) :

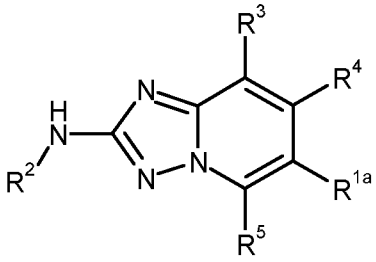


(5)

in which R^1, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compound of general formula (I), *supra* ;

and

b) compounds of general formula (7) :

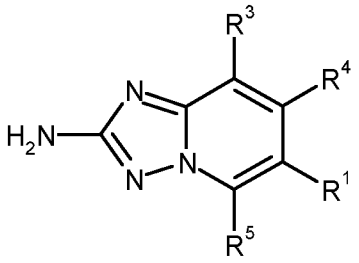


(7)

in which R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compound of general formula (I), *supra*, and R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound.

In accordance with yet another aspect, the present invention covers the use of an intermediate compound :

a) of general formula (5) :

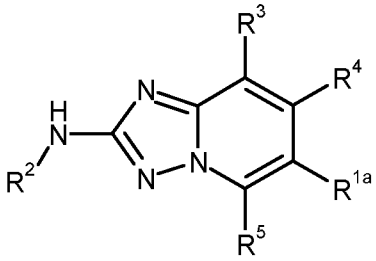


(5)

in which R^1, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compound of general formula (I), *supra*, as defined in the claims,

or

b) of general formula (7) :



(7)

in which R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compound of general formula (I), *supra*, and R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound,

for the preparation of a compound of general formula (I).

EXPERIMENTAL SECTION

The following Table lists the abbreviations used in this paragraph, and in the Examples section. NMR peak forms are stated as they appear in the spectra, possible higher order effects have not been considered.

Names of compounds were generated using the Autonom 2000 add-in of ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] or the ICS naming tool 12.01 of ACD labs. In some cases generally accepted names of commercially available reagents were used.

Abbreviation	Meaning
Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
br	broad
Brett-Phos	2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2'-4'-6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl
c-	cyclo-
D	doublet
Dd	doublet of doublets
DCM	dichloromethane
DMAP	*N*,*N*-dimethylpyridin-4-amine
DME	1,2-dimethoxyethane

DIEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DIPEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
Dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
Eq	equivalent
ESI	electrospray ionisation
h	hour or hours
hrs	hour or hours
HATU	*N*-[(dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate
Hünig Base	*N*,*N*-diisopropylethylamine
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide (alternative name: lithium hexamethyldisilazide)
M	multiplet
m.p.	melting point in °C
MS	mass spectrometry
MW	molecular weight
NaOtBu	sodium *tert*-butoxide; sodium 2-methylpropan-2-olate
NMP	*N*-methylpyrrolidinone

NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy: chemical shifts (δ) are given in ppm.
$PdCl_2(PPh_3)_2$	dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)
$Pd(dba)_2$	bis-(dibenzylideneacetone)-palladium(0) complex
$Pd_2(dba)_3$	tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)-chloroform complex
$Pd(dppf)Cl_2$	dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct
Pd-Brett-Phos-pre-cat	chloro[2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2'-4'-6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoethyl)phenyl]palladium(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	chloro(2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II),
Pd-X-Phos-pre-cat	chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct
PPh_3	triphenylphosphine
$P(oTol)_3$	tri-*o*-tolylphosphine
q	quartet
Quin	quintuplet
Rac	racemic
Rt	room temperature
r.t.	room temperature

RT	retention time in minutes
s	singlet
sept	septet
t	triplet
TBTU	*N*-[(1*H*-benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)methylene]-*N*-methylmethanaminium tetrafluoroborate
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
Ts	para toluenesulfonyl; (tosyl)
UPLC	ultra performance liquid chromatography
X-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

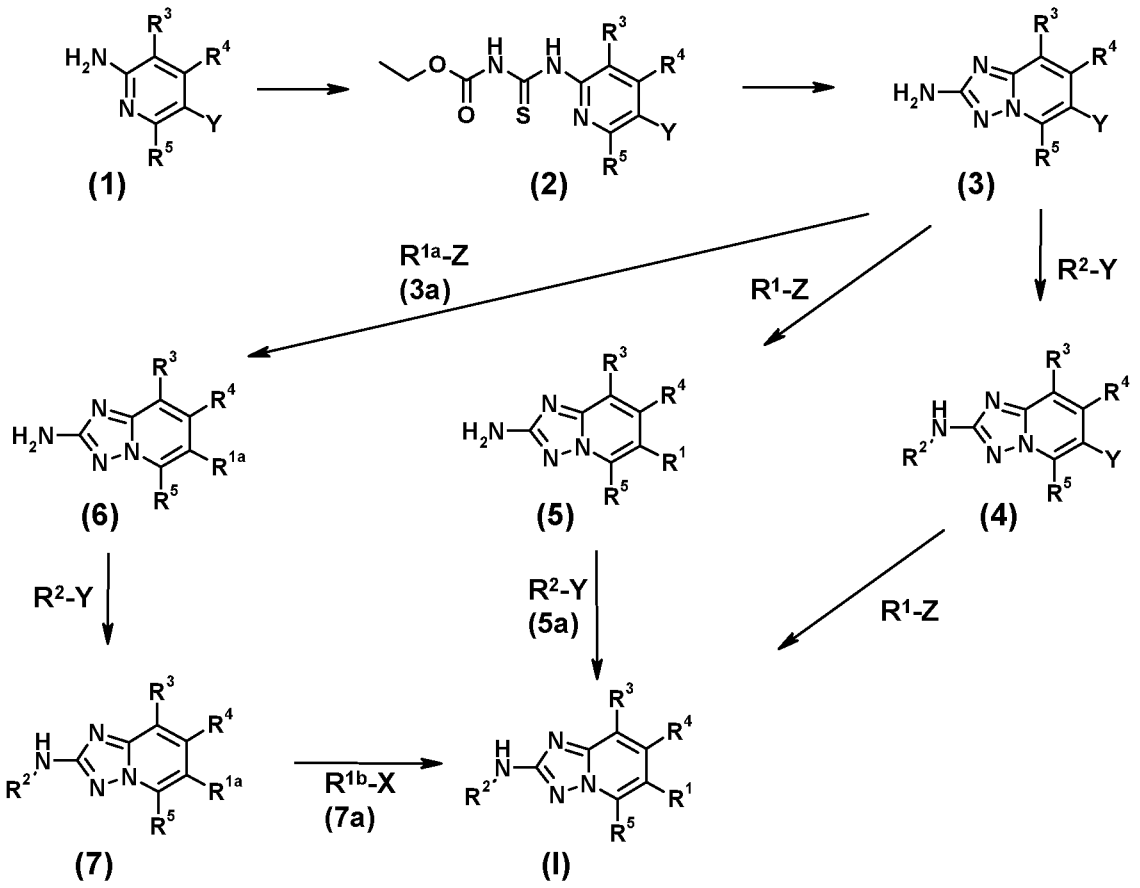
The schemes and procedures described below illustrate general synthetic routes to the compounds of general formula (I) of the invention and are not intended to be limiting. It is clear to the person skilled in the art that the order of transformations as exemplified in the Schemes can be modified in various ways. The order of transformations exemplified in the Schemes is therefore not intended to be limiting. In addition, interconversion of any of the substituents, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6 , R^7 or R^8 can be achieved before and/or after the exemplified transformations. These modifications can be such as the introduction of protecting groups, cleavage of protecting groups, reduction or oxidation of functional groups, halogenation, metallation, substitution or other reactions known to the person skilled in the art. These transformations include those which introduce a functionality which allows for further interconversion

of substituents. Appropriate protecting groups and their introduction and cleavage are well-known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Specific examples are described in the subsequent paragraphs.

A first reaction scheme is outlined *infra* :

Synthesis of compounds of general formula (I) of the present invention

Scheme 1



wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined for the compounds of formula (I), *supra*, Y is a halogen atom as defined *supra*, and Z represents a suitable functional group via which the R^1 of the R^1-Z compound can be coupled, by a coupling reaction, onto the Y-bearing carbon atom of a compound (4), thereby replacing said Y with said R^1 moiety. Many aryl halides of the formula R^2-Y may be obtained commercially. Reagents of the general structure R^{1a}-Z and R^1-Z can for example be aryl boronic acids or aryl boronic esters. Many such reagents of the general structures R^{1a}-Z and R^1-Z are also commercially available. Reagents of the general structures R^{1a}-Z and R^1-Z can be prepared from aryl halides [see for example K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455 or T.Graening, Nachrichten aus der Chemie, Jan 2009, 57, 34].

R^{1a} can be converted to R^1 in one or several steps. Typically, R^{1a} can be a protected aryl-amine, especially -aryl-NH-Boc, or an aryl-carboxylic acid, [-aryl-C(O)OH] or an -aryl-carboxylic acid ester [-aryl-C(O)O-alkyl]. For example, when R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound, it may be allowed to react with a compound of general formula R^{1b}-X (7a), in which R^{1b} is $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, or $-S(=O)_2R^6$, (R^6 and R^7 being as defined as for compounds of general formula (I) of the present invention as defined in the claims), and X is a suitable functional group (*e.g.* an -OH, -O-C_1-C_6-alkyl group, or a halogen atom), via which the R^{1b} of the R^{1b}-X compound (7a) can be coupled, via a coupling reaction, such as an amide coupling reaction for example, onto the $-NH_2$ substituent bound to the aryl group R^{1a} of compound (7), thereby replacing said X with said R^{1a}, thus providing a compound of general formula (I) of the present invention.

Compounds of general formula (I) can be synthesised according to the procedures depicted in Scheme 1.

The person skilled in the art will recognise that there are many precedented methods for synthesising suitable 3,4,6-substituted 5-halo-pyridin-2-ylamines of general formula (1); some 3,4,6-substituted 5-halo-pyridin-2-ylamines may be obtained commercially.

A suitably substituted 5-halo-pyridin-2-ylamine intermediate of general formula (1) is converted to the corresponding intermediate of general formula (2) by reaction with a suitable oxycarbonylisothiocyanat, such as for example ethoxycarbonylisothiocyanat at temperatures ranging from room temperature to the boiling point of the solvent, preferably room temperature [see for example M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652].

Intermediates of general formula (2) may be converted to 6-Halo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylamine intermediates of general formula (3) by reaction with a suitable reagent, for example hydroxylamine hydrochloride, in presence of a suitable base, such as, for example DIPEA in a suitable solvent system, such as, for example, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol or mixtures of these solvents at elevated temperatures, e.g. 60°C. [see for example M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652].

Intermediates of general formula (3) can reacted with suitable aryl halides, preferably aryl bromides, in the presence of a suitable base, such as, for example NaOtBu or cesium carbonate, and a suitable catalyst/ligand system, such as for example $Pd_2(dba)_3$/rac-BINAP in a suitable solvent such as THF, toluene, DME, or NMP, or mixtures of these solvents at temperatures ranging from room temperature to the 200°C, to yield compounds of general formula (4). The person skilled in the art will recognise that the appropriate choice of reaction conditions, such as temperature, choice of solvent and catalyst system is critical for preferred derivatization at the amino group of intermediates of general formula (3). Intermediates of general formula (4) can be converted to compounds of general formula (I) by reaction with a suitable reagent, like for example a boronic acid derivative in the presence of a suitable catalyst system, like for example $Pd(OAc)_2$ and $P(oTol)_3$, or $PdCl_2(PPh_3)_2$ and PPh_3 and a suitable base, like for example aqueous potassium carbonate in a suitable solvent, like for example THF, DME, ethanol or 1-propanol or mixtures of these solvents at temperatures ranging from room temperature to 200°C, prefereably the boiling point of the used solvent.

In an alternative route for the synthesis of compounds of general formula (I), Intermediates of general formula (3) can be reacted reacted with a suitable reagent, like for example a boronic acid derivative in the presence of a suitable catalyst system, like for example $Pd(OAc)_2$ and $P(oTol)_3$, or

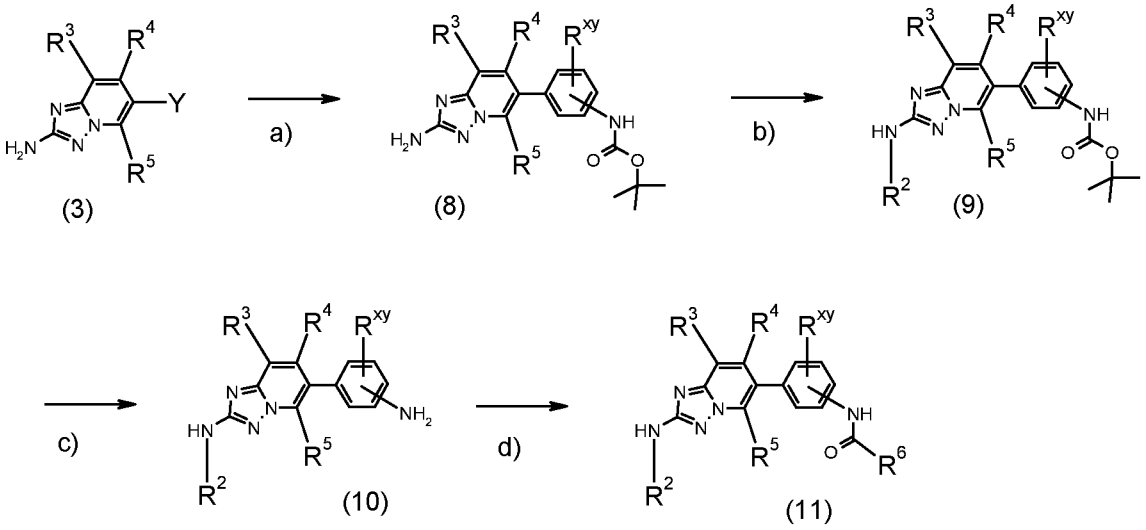
$PdCl_2(PPh_3)_2$ and PPh_3 and a suitable base, like for example aqueous potassium carbonate in a suitable solvent, like for example THF, DME, ethanol or 1-propanol or mixtures of these solvents at temperatures ranging from room temperature to 200°C, prefereably the boiling point of the used solvent to furnish intermediates of the general formula (5).

Intermediates of general formula (5) can be converted to compounds of general formula (I) by reaction with with suitable aryl halides, of formula (5a) as defined herein, preferably aryl bromides, or aryl trifluoromethylsulphonates or aryl nonafluorobutylsulphonates, for example, optionally in the presence of a suitable base, such as, for example NaOtBu or cesium carbonate, and a suitable catalyst/ligand system, such as for example $Pd_2(dba)_3$/rac-BINAP in a suitable solvent such as for example THF, toluene, DME, or NMP, or mixtures of these solvents at temperatures ranging from room temperature to the 200°C.

Also as depicted in Scheme 1, is a further alternative route for the synthesis of compounds of general formula (I): Intermediates of general formula (3) can be converted to intermediates of general formula (6) by a coupling reaction as described supra for synthesis of intermediate of general formula (5), thereby replacing said Y with said R^{1a} moiety.
Intermediates of general formula (6) can then be converted to intermediates of general formula (7) by a coupling reaction as described supra for synthesis of of intermediates of general formula (4).
Intermediates of general formula (7) can then be converted to compounds of general formula (I) by one or more further transformations. These can be modifications such as cleavage of protecting groups, reduction or oxidation of functional groups, halogenation, metallation, substitution or other reactions known to the person skilled in the art, for example the formation of an amide bond, the formation of a urea, or the formation of a sulfonamide.

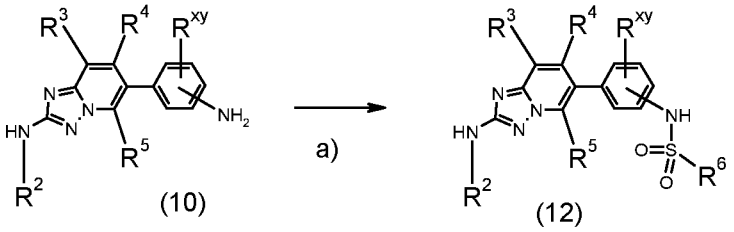
Each of the Schemes 2 – 7, *infra*, illustrates specific transformations for the synthesis of some selected compounds according to general formula (I).

Scheme 2: Synthesis of compounds of general formula (11)



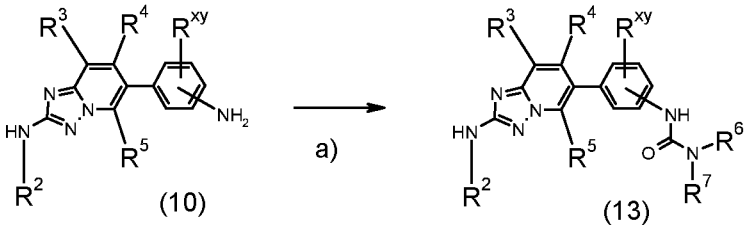
Scheme 2: Synthesis of compounds of general formula (11), wherein R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. Y is a halogen as defined in the definitions. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. a) coupling reaction using conditions as described *supra* for synthesis of intermediates of general formula (5); b) coupling reaction using conditions as described *supra* for synthesis of intermediates of general formula (4); c) removal of a Boc-protecting group using conditions known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999); d) conditions for the formation of an amide bond, e.g. using coupling reagents like HATU or TBTU and a base like potassium carbonate or DIPEA in an inert solvent like THF, DMF, DCM or NMP.

Scheme 3: Synthesis of compounds of general formula (12)



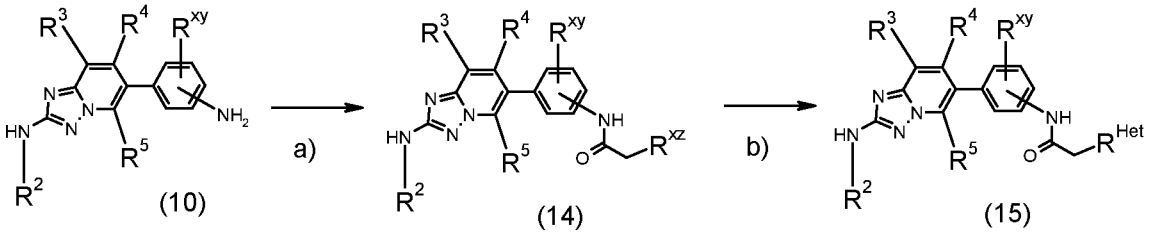
Scheme 3: Synthesis of compounds of general formula (12), wherein R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. a) conditions for the formation of a sulfonamide, e.g. using a sulfonyl chloride and a base like DIPEA in an inert solvent like for example THF, DMF, DCM or NMP at temperatures ranging from room temperature to the 70°C.

Scheme 4: Synthesis of compounds of general formula (13)



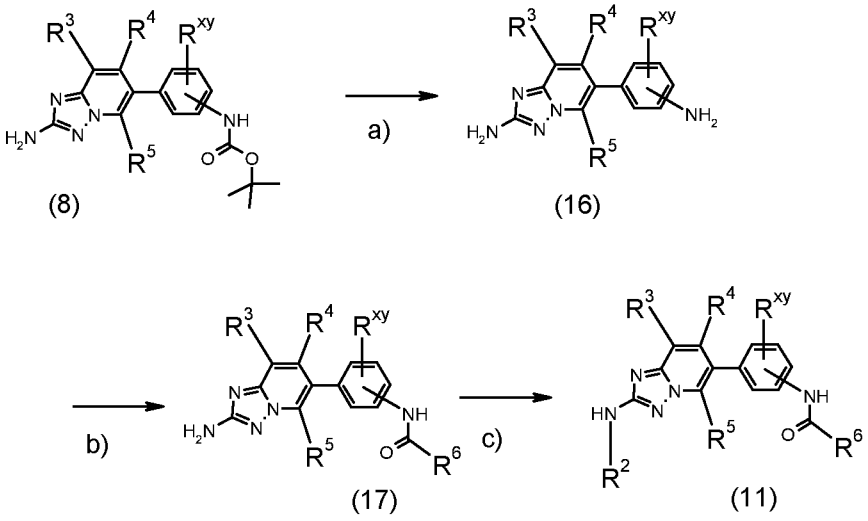
Scheme 4: Synthesis of compounds of general formula (13), wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. a) Conditions for the formation of an urea, e.g. using an isocyanate in an inert solvent like for example THF, DMF, DCM or NMP at temperatures ranging from room temperature to 70°C. Alternatively, a two step procedure which involves reaction of 4-Nitrophenyl chloroformate in an inert solvent like for example THF or DCM and a base like pyridine at temperatures ranging from 0°C to room temperature, followed by reaction with an amine in an inert solvent like THF or DCM at temperatures ranging from 0°C to 40°C, can be used.

Scheme 5: Synthesis of compounds of general formula (15)



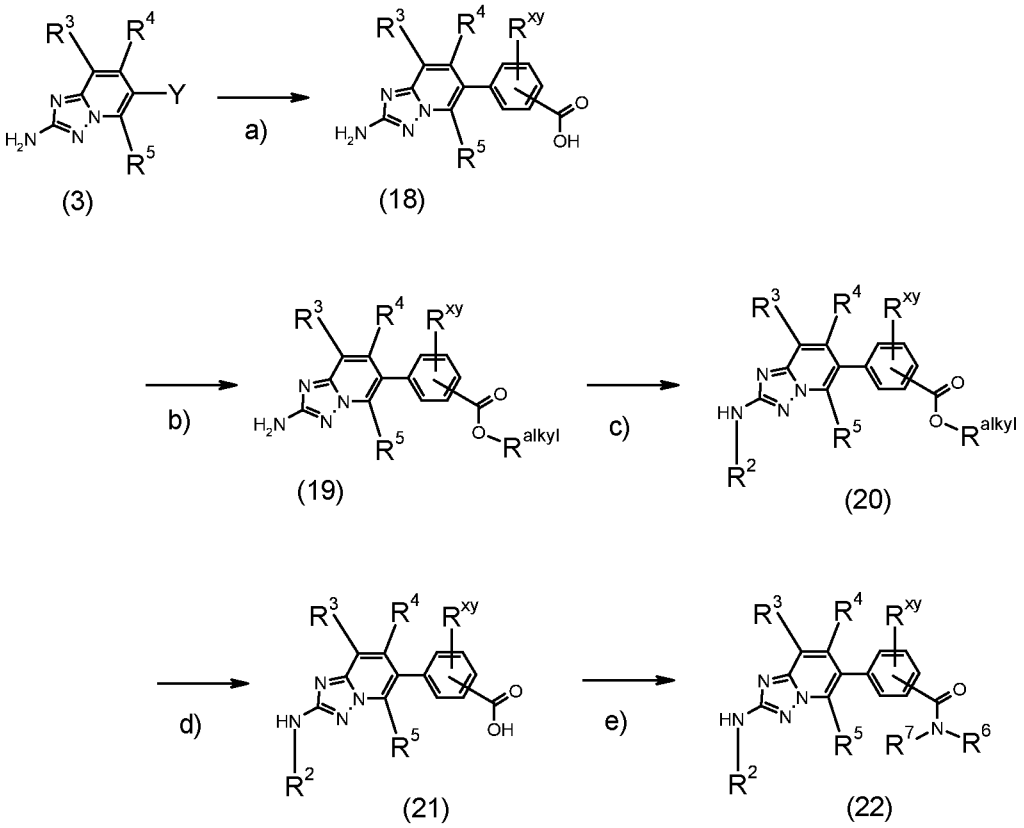
Scheme 5: Synthesis of compounds of general formula (15), wherein R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. R^{xz} is a leaving group, e.g. a halogen. R^{Het} is 3- to 10-membered heterocyclyl, as defined *supra*. a) Conditions for the formation of an amide bond, e.g. using coupling reagents like for example HATU or TBTU and a base like for example potassium carbonate or DIPEA in an inert solvent like for example THF, DMF, DCM or NMP. Alternatively, an acid chloride and a base like for example pyridine can be used in an inert solvent like for example THF or DCM. b) Reaction with a heterocyclic amine, like e.g. piperidine in a polar solvent like for example DMF or NMP using a base like for example potassium carbonate and optionally using a catalytic ammount of potassium iodide.

Scheme 6: Synthesis of compounds of general formula (11)



Scheme 6: Synthesis of compounds of general formula (11), wherein R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. a) removal of a Boc-protecting group using conditions known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999); b) conditions for the formation of an amide bond, e.g. using coupling reagents like for example HATU or TBTU and a base like for example potassium carbonate or DIPEA in an inert solvent like for example THF, DMF, DCM or NMP; c) coupling reaction using conditions as described supra for synthesis of intermediates of general formula (4).

Scheme 7: Synthesis of compounds of general formula (22)



Scheme 7: Synthesis of compounds of general formula (21), wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as defined for the compounds of general formula (I), *supra*. R^{xy} is halogen, hydroxy or C_1-C_6-alkyl. R^{alkyl} is C_1-C_6-alkyl. a) coupling reaction

using conditions as described supra for synthesis of intermediates of general formula (5); b) formation of an ester using conditions known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999), e.g. using thionyl chloride in the appropriate alcohol at temperatures ranging from room temperature to 100°C; c) coupling reaction using conditions as described supra for synthesis of intermediates of general formula (4); d) hydrolysis for an ester using conditions known to the person skilled in the art (see for example T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999), e.g. sodium hydroxide in a mixture of THF, methanol an water at r.t.; e) conditions for the formation of an amide bond, e.g. using coupling reagents like for example HATU or TBTU and a base like for example potassium carbonate or DIPEA in an inert solvent like for example THF, DMF, DCM or NMP.

The compounds and intermediates produced according to the methods of the invention may require purification. Purification of organic compounds is well known to the person skilled in the art and there may be several ways of purifying the same compound. In some cases, no purification may be necessary. In some cases, the compounds may be purified by crystallisation. In some cases, impurities may be stirred out using a suitable solvent. In some cases, the compounds may be purified by chromatography, particularly flash chromatography, using for example pre-packed silica gel cartridges, *e.g.* from Separtis such as Isolute® Flash silica gel (silica gel chromatography) or Isolute® Flash NH2 silica gel (aminophase-silica-gel chromatography) in combination with a suitable chromatographic system such as a Flashmaster II (Separtis) or an Isolera system (Biotage) and eluents such as, for example, gradients of hexane/ethyl acetate or DCM/methanol. In some cases, the compounds may be purified by preparative HPLC using, for example, a Waters autopurifier equipped with a diode array detector and/or on-line electrospray ionisation mass spectrometer in combination with a suitable pre-packed reverse phase

column and eluants such as, for example, gradients of water and acetonitrile which may contain additives such as trifluoroacetic acid, formic acid or aqueous ammonia.

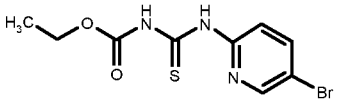
Analytical UPLC-MS was performed as follows:
Method A: System: UPLC Acquity (Waters) with PDA Detector und Waters ZQ mass spectrometer; Column: Acquity BEH C18 1.7 µm 2.1x50 mm; Temperature: 60°C; Solvent A: Water + 0.1% formic acid; Solvent B: acetonitrile; Gradient: 99 % A → 1 % A (1.6 min) → 1 % A (0.4 min) ; Flow: 0.8 mL/min; Injection Volume: 1.0 µL (0.1mg-1mg/mL sample concentration); Detection: PDA scan range 210-400 nm – Fixed and ESI (+),scan range 170-800 m/z

Names of compounds were generated using ACD/Name Batch ver. 12.00 or ACD/Name Batch ver. 12.01. Names of compounds in table format were generated using ACD/Name Batch ver. 12.00.

Synthesis of Intermediate compounds

Intermediate Example Int1.1

ethyl [(5-bromopyridin-2-yl)carbamothioyl]carbamate

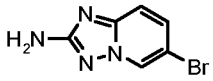


Ethoxycarbonylisothiocyanat (16.7 g) was added to a stirred solution of 2-amino-5-brompyridine (20 g) in dioxane (200 mL). The mixture was stirred for 2h at r.t. A white solid precipitated. Hexane (20 mL) was added and the white solid was collected by filtration.
Yield: 30.4 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.57 (br. d, 1H), 11.37 - 12.35 (m, 2H).

Intermediate Example Int1.2

6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amine



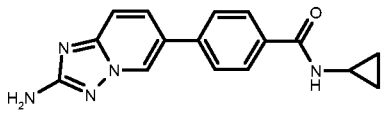
Hydroxylammoniumchlorid (39.8 g) was suspended in methanol (200 mL) and ethanol (190 mL) and Hünig Base (59 mL) was added at r.t. The mixture was heated to 60°C, **Int1.1** (30 g) was added portionwise, and the mixture was stirred at 60°C for 2h. The solvent was removed in vacuum and water (150 mL) was added. A solid was collected by filtration and was washed with water and dried in vacuum.

Yield: 19.3 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.10 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H).

Intermediate Example Int2.1

4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-cyclopropyl-benzamide

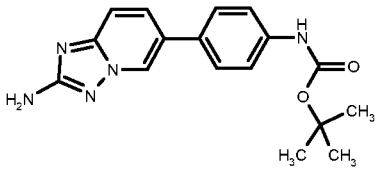


To a stirred solution of 426 mg (2 mmol) **Int1.2** in THF (30 mL) was added 615 mg (3 mmol, 1.5 eq) [4-[(cyclopropylamino)carbonyl]phenyl]-boronic acid, 163 mg (0.2 mmol, 0.1 eq) Pd(dppf)Cl_2 and 6 mL potassium carbonate solution (1M in water, 3 eq) at r.t. in a microwave reactor. The solution was heated at 150 °C for 120 min under microwave irradiation. After cooling, the solution was filtered and purified by preparative reverse phase HPLC to give 49.9 mg (8.5 %) of the title compound.

UPLC-MS: RT = 0.69 min; m/z (ES+) 294.3 [MH^+]; required MW = 293.3.

Intermediate Example Int3.1

***tert*-butyl [4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]carbamate**

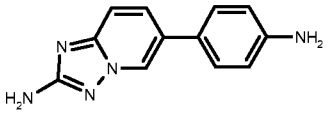


To a stirred solution of **Int1.2** (5.82 g) in 1-propanol (400 mL) was added 2M potassium carbonate solution (41 mL), {4-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino] phenyl} boronic acid (8.6 g), triphenylphosphine (150 mg) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.9 g). The mixture was heated to reflux for 4h, the solvent was removed in vacuum, water (150 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered through Celite and the solvent was removed in vacuum. The residue was titurated with DCM to give the title compound as a white solid. Yield: 7.2 g.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 - 1.55 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H).

Intermediate Example Int3.2

6-(4-aminophenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-amine

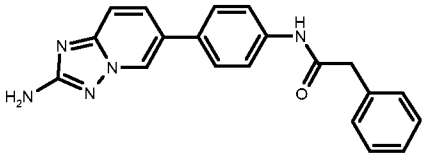


To a stirred suspension of **Int3.1** (7.05 g) in DCM (210 mL) was added TFA (66 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The mixture was concentrated in vacuum. A saturated solution of potassium carbonate was added, until pH 10 was reached and the mixture was extracted for three times with DCM and methanol (10:1). The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum to give 4.6 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 5.26 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.29 - 7.45 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 8.60 - 8.70 (m, 1H).

Intermediate Example Int3.3

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-phenylacetamide**

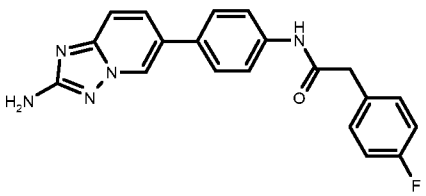


To a stirred suspension of **Int3.2** (1.09 g) in DMF (45 mL) was added potassium carbonate (3.3 g), phenylacetic acid (791 mg) and TBTU (3.1 g). The mixture was stirred at r.t. for 24 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 870 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.67 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 10.31 (s, 1H).

Intermediate Example Int3.4

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide**



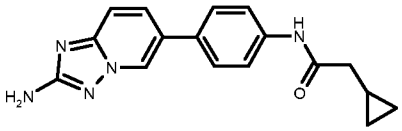
To a stirred solution of **Int3.2** (8.80 g) in THF (475 mL) was added Hünig Base (7.4 mL), (4-fluorophenyl)acetic acid (6.62 g), and HATU (16.3 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with

methanol and diethyl ether and was dried in vacuum to give 10.6 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.63 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.41 (m, 3H), 7.58 - 7.79 (m, 5H), 8.80 (dd, 1H), 10.26 (s, 1H).

Intermediate Example Int3.5

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-cyclopropyl-acetamide**

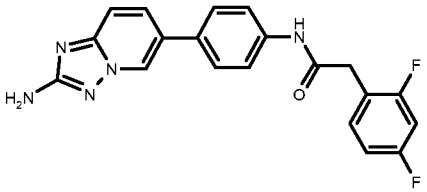


To a stirred solution of **Int3.2** (3.0 g) in THF (95 mL) was added Hünig Base (2.75 mL), cyclopropylacetic acid (1.65 g) and HATU (6.1 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 20 minutes. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water and methanol and was dried in vacuum to give 3.08 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.12 - 0.21 (m, 2H), 0.39 - 0.50 (m, 2H), 0.93 - 1.15 (m, 1H), 2.19 (d, 2H), 6.00 (br. s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.56 - 7.78 (m, 5H), 8.80 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

Intermediate Example Int3.6

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(2,4-difluoro-phenyl)acetamide**



To a stirred solution of **Int3.2** (1.50 g) in DMF (135 mL) was added potassium carbonate (4.6 g), (2,4-difluorophenyl)acetic acid (2.29 g), and HATU (5.06 g). The mixture was stirred at r.t. for 72 h. Water was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The precipitated solid was collected by

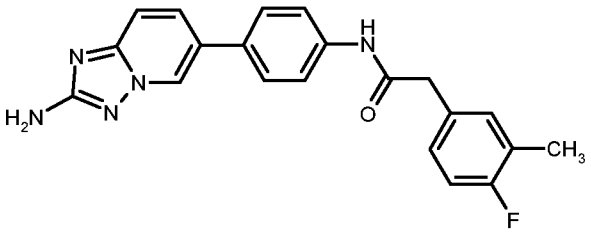
filtration, was washed with methanol and diethyl ether and was dried in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography followed by preparative reverse phase HPLC gave 692 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.71 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.31 - 7.50 (m, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 5H), 8.81 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

Starting with **Int3.2**, the intermediates **Int3.7** and **Int3.8** were prepared analogously to the procedures described above.

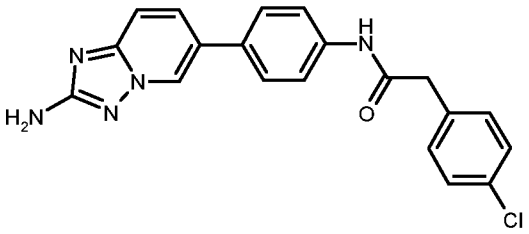
Intermediate Example Int3.7.

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)acetamide**



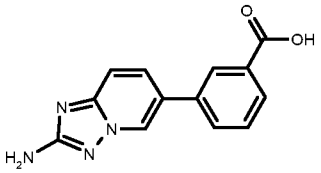
Intermediate Example Int3.8.

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-chlorophenyl)-acetamide**



Intermediate Example Int4.1

3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzoic acid

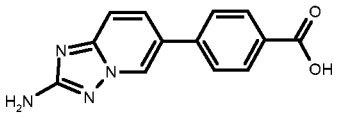


To a stirred solution of **Int1.2** (7.0 g) in 1-propanol (480 mL) was added 2M potassium carbonate solution (48 mL), 3-carboxyphenyl-boronic acid (10.7 g), triphenylphosphine (177 mg) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.26 g). The mixture was heated to reflux for 15h. Water (1000 mL) was added and the mixture was washed with ethyl acetate (1000 mL). A 4N solution of hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 5 was reached. A white solid percipitated, was collected by filtration, washed with water and ethanol and dried in vacuum. Yield: 7.3 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.11 (br. s., 2H), 7.45 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.88 - 9.07 (m, 1H), 13.13 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int5.1

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzoic acid

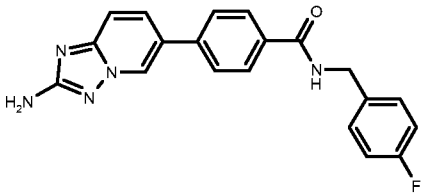


To a stirred solution of **Int1.2** (10.0 g) in 1-propanol (470 mL) was added 2M potassium carbonate solution (70 mL), 4-carboxyphenylboronic acid (10.3 g), triphenylphosphine (1.23 g) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.30 g). The mixture was heated to reflux for 1 h. Water (1.0 L) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 400 mL). 1N hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 5 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water and ethanol and was dried in vacuum to give 9.55 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.12 (br. s., 2H), 7.42 (d, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.98 (d, 1H), 12.99 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int5.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide

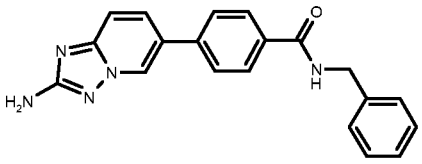


A suspension of **Int5.1** (1.0 g) in DMSO (20 mL) and DMF (20 mL) was stirred at 50°C for 2h. At 50°C to the stirred suspension potassium carbonate (2.72 g), 1-(4-fluorophenyl)methanamine (0.66 g) and TBTU (1.77 g) was added. The mixture was stirred at 50°C for 1 h. Water (600 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water and ethanol and hexane and was dried in vacuum to give 1.29 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.44 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.91 - 8.99 (m, 1H), 9.16 (t, 1H).

Intermediate Example Int5.3

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-benzylbenzamide



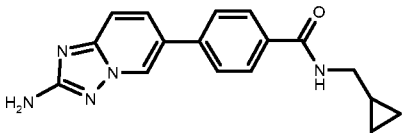
To a stirred solution of **Int5.1** (4.0 g) in 1-propanol (280 mL) was added 2M potassium carbonate solution (28 mL), [4-(benzylcarbamoyl)phenyl]boronic

acid (6.2 g), triphenylphosphine (0.25 g) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.66 g). The mixture was heated to reflux for 1 h. The mixture was concentrated in vacuum, water (100 mL) and ethyl acetate (100 mL) was added and the mixture was stirred at r.t. for 15 minutes. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water and ethanol and was dried in vacuum to give 6.09 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.47 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 - 8.02 (m, 5H), 8.97 (dd, 1H), 9.10 (t, 1H).

Intermediate Example Int5.4

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(cyclopropylmethyl)benzamide

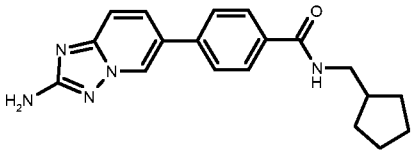


To a stirred suspension of **Int5.1** (3.0 g) in THF (80 mL) was added Hünig Base (2.42 mL), 1-cyclopropylmethanamine (1.03 g) and TBTU (4.55 g). The mixture was stirred at r.t. for 72 h. Water was added and the mixture was stirred at r.t. for 20 minutes. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water and methanol and was dried in vacuum to give 1.45 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.14 - 0.26 (m, 2H), 0.32 - 0.47 (m, 2H), 0.91 - 1.10 (m, 1H), 3.13 (t, 2H), 6.02 - 6.13 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 8.96 (d, 1H).

Intermediate Example Int5.5

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(cyclopentylmethyl)benzamide

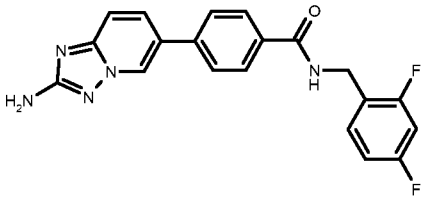


To a stirred suspension of **Int5.1** (5.0 g) in DMF (100 mL) was added potassium carbonate (13.6 g), 1-cyclopentylmethanamine hydrochloride (5.4 g) and HATU (12.7 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. The mixture was concentrated in vacuum. Water was added and the reaction mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (10:1). The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave a solid that was recrystallized from ethyl acetate. Yield: 3.9 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.22 (dd, 2H), 1.36 - 1.74 (m, 6H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.71 - 7.96 (m, 5H), 8.51 (t, 1H), 8.96 (s, 1H).

Intermediate Example Int5.6

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(2,4-difluorobenzyl)benzamide

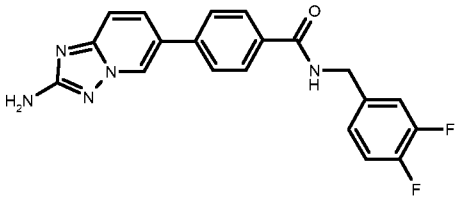


Starting with **Int5.1** and 2,4-difluorobenzylamine, **intermediate example Int5.6** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **intermediate example Int5.5.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.50 (d, 13H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.82 - 7.90 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.11 (t, 1H).

Intermediate Example Int5.7

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(3,4-difluorobenzyl)benzamide

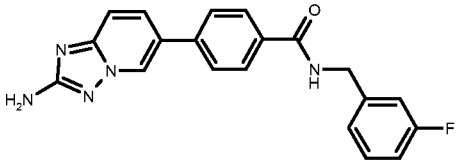


Starting with **Int5.1** and 3,4-difluorobenzylamine, **intermediate example Int5.7** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **intermediate example Int5.5.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.48 (d, 2H), 6.08 - 6.14 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 3H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.16 (t, 1H).

Intermediate Example Int5.8

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(3-fluorobenzyl)benzamide



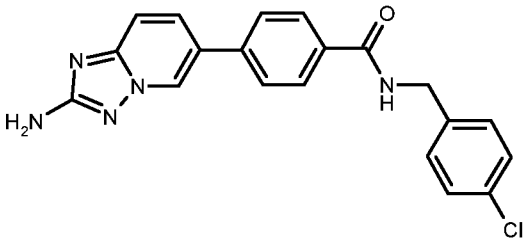
Starting with **Int5.1** and 3-fluorobenzylamine, **intermediate example Int5.8** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **intermediate example Int5.5.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.51 (d, 6H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 8.03 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.29 (t, 1H).

Starting with **Int5.1** the intermediates **Int5.9** and **Int5.10** were prepared analogously to the procedures described above.

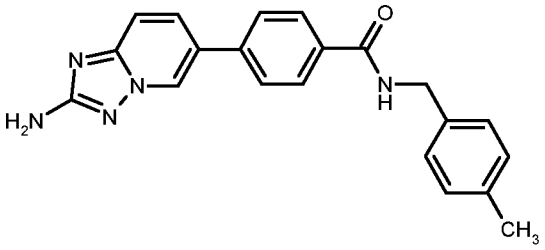
Intermediate Example Int5.9.

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-chlorobenzyl)benzamide



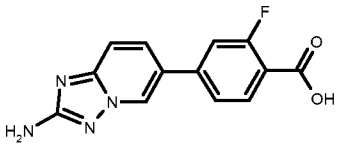
Intermediate Example Int5.10.

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamide



Intermediate Example Int6.1

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-fluorobenzoic acid

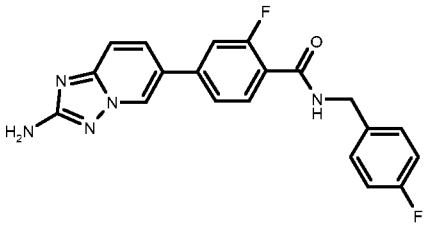


To a stirred solution of **Int1.2** (4.45 g) in 1-propanol (150 mL) was added 2M potassium carbonate solution (31 mL), 4-carboxy-3-fluorophenylboronic acid (3.92 g), triphenylphosphine (0.55 g) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.50 g). The mixture was heated to reflux for 2 h. Water (800 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 500 mL). 1N hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 3 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water, ethanol and ether and was dried in vacuum to give 3.10 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.13 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.59 - 7.96 (m, 4H), 9.06 (s, 1H), 13.24 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int6.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-fluoro-*N*-(4-fluorobenzyl)-benzamide

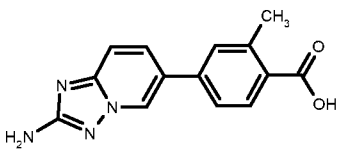


To a stirred suspension of **Int6.1** (1.6 g) in DMF (60 mL) was added molecular sives (4A) and the mixture was stirred for 1.5 h. To the stirred mixture was added potassium carbonate (4.1 g), 1-(4-fluorophenyl)methanamine (1.14 g) and HATU (3.35 g). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Solids were removed by filtration. The mixture was concentrated in vacuum. Water was added and the reaction mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (10:1). The organic phase was washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with warm ethanol gave 0.55 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.43 (d, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 9.03 (d, 1H).

Intermediate Example Int7.1

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-methylbenzoic acid

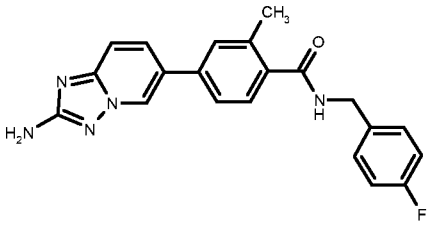


To a stirred solution of **Int1.2** (1.45 g) in 1-propanol (65 mL) was added 2M potassium carbonate solution (10 mL), 4-carboxy-3-methylphenylboronic acid (1.22 g), triphenylphosphine (0.17 g) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.35 g). The mixture was heated to reflux for 1 h. Water (200 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). 1N hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 5 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water, ethanol and ether and was dried in vacuum to give 0.8 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.57 (s, 3H), 6.37 (br. s., 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 12.87 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int7.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-2-methyl-benzamide



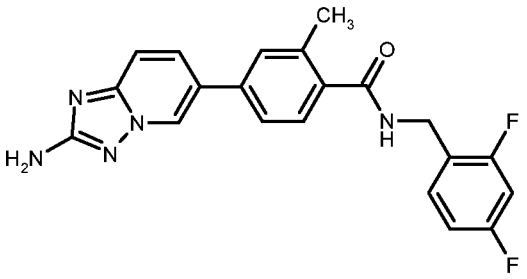
To a stirred suspension of **Int7.1** (0.425 g) in DMF (12 mL) was added potassium carbonate (1.1 g), 1-(4-fluorophenyl)methanamine (0.31 g) and HATU (1.21 g). The mixture was stirred at r.t. for 60 h. A saturated solution of sodium bicarbonate was added, the mixture was stirred at r.t. for 20 minutes and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with warm ethanol gave 0.58 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.37 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.28 - 7.46 (m, 4H), 7.50 - 7.66 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.74 - 8.99 (m, 2H).

Starting with **Int7.1** the intermediate **Int7.3** was prepared analogously to the procedures described above.

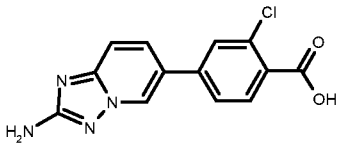
Intermediate Example Int7.3.

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzamide



Intermediate Example Int8.1

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-chlorobenzoic acid

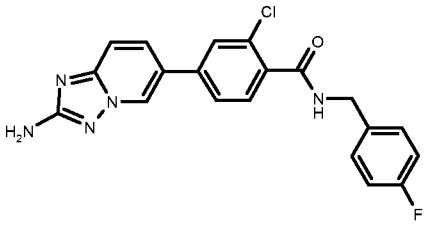


To a stirred solution of **Int1.2** (2.0 g) in 1-propanol (100 mL) was added 2M potassium carbonate solution (15 mL), 4-carboxy-3-chlorophenylboronic acid (1.92 g), triphenylphosphine (0.25 g) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.66 g). The mixture was heated to reflux for 1 h. Water (200 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). 1N hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 5 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water, ethanol and ether and was dried in vacuum to give 1.6 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6.13 (br. s., 2H), 7.41 (d, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int8.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-chloro-*N*-(4-fluorobenzyl)-benzamide

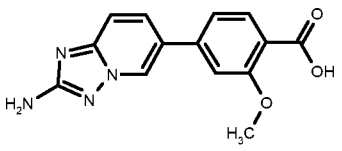


To a stirred suspension of **Int8.1** (0.425 g) in DMF (12 mL) was added potassium carbonate (1.1 g), 1-(4-fluorophenyl)methanamine (0.38 g) and HATU (1.40 g). The mixture was stirred at r.t. for 24 h. Further 1-(4-fluorophenyl)methanamine (95 mg) and HATU (280 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. Solids were removed by filtration. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added, the mixture was stirred at r.t. for 20 minutes and the mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (10:1). The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with warm ethanol gave 0.38 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.42 (d, 2H), 6.10 (br. s, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (ddd, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.94 - 9.06 (m, 2H).

Intermediate Example Int9.1

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-methoxybenzoic acid

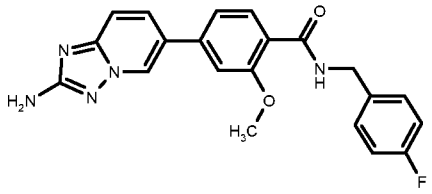


To a stirred solution of **Int1.2** (0.52 g) in 1-propanol (24 m) was added 2M potassium carbonate solution (3.6 mL), 4-carboxy-3-methoxyphenylboronic acid (0.48 g), triphenylphosphine (63 mg) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (170 mg). The mixture was heated to reflux for 1 h. Water (200 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). 2N hydrochloric acid was added to the aqueous phase until pH 4 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water, ethanol and ether and was dried in vacuum to give 466 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6, detected signals): δ [ppm]= 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Intermediate Example Int9.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-2-methoxybenzamide

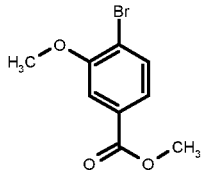


To a stirred suspension of **Int9.1** (0.30 g) in DMF (8.5 mL) was added potassium carbonate (0.73 g), 1-(4-fluorophenyl)methanamine (0.20 g) and HATU (0.80 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Solids were removed by filtration. The solvent was removed in vaccuum. Dichloromethane and methanol (10:1) and a half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was stirred at r.t. for 20 minutes. The mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (10:1). The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with warm ethanol gave 0.36 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Intermediate Example Int10.1

methyl 4-bromo-3-methoxybenzoate

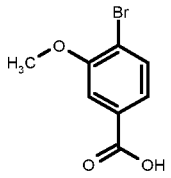


To a stirred solution of methyl 4-bromo-3-hydroxybenzoate (10.0 g) in DMF (50 mL) was added potassium carbonate (17.9 g) and iodomethane (9.2 mg). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with water. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum to give 10 g of the title compound, that was used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.2

4-bromo-3-methoxybenzoic acid

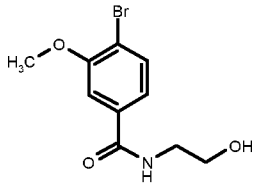


To a stirred solution of methyl 4-bromo-3-methoxybenzoate (11.2 g) in THF (130 mL), methanol (45 mL) and water (45 mL) was added a 1M solution of lithium hydroxide in water (140 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum. Water was added and 1N hydrochloric acid was added with ice bath cooling until pH 4 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water and dried in vacuum to give 10.1 g of the title compound, that was used without further purification.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.87 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 13.21 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int10.3

4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide

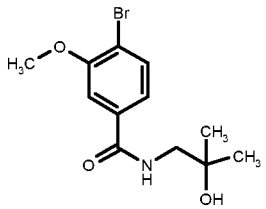


To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (1.65 g) in DCM (50 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (0.98 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (40 mL). Hünig Base (3.7 mL) and 2-aminoethanol (0.65 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, a mixture of ethyl acetate and methanol (100:1) was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.87 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 2.75 (br. s., 1H), 3.56 - 3.67 (m, 2H), 3.75 - 3.89 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.74 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.4

4-bromo-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methoxybenzamide



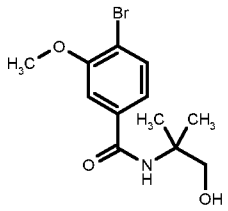
To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (1.5 g) in DCM (30 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (1.05 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (40 mL). 1-Amino-2-methylpropan-2-ol (1.7 g) was added and

the mixture was stirred for 3 h at r.t.. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 1.45 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.06 (s, 6H), 3.17 - 3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.34 (t, 1H).

Intermediate Example Int10.5

4-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methoxybenzamide

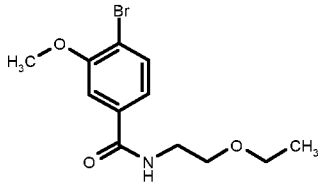


To a stirred solution of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (1.7 g) in DCM (22 mL) and DMF (1.0 mL) was added oxalyl chloride (1.19 g) at 0°C. The mixture was stirred at r.t. for 0.5 h. The solvent was removed in vacuum. The residue was dissolved in DCM (30 mL) and 2-amino-2-methylpropan-1-ol (1.93 g) were added. The mixture was stirred at r.t. for 3 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 1.90 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.27 (s, 6H), 3.48 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H).

Intermediate Example Int10.6

4-bromo-*N*-(2-ethoxyethyl)-3-methoxybenzamide

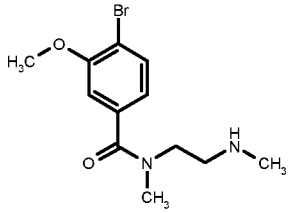


To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (1.55 g) in DCM (40 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (0.92 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (40 mL). Hünig Base (3.4 mL) and 2-ethoxyethanamine (0.89 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Recrystallization of the residue from diisopropyl ether and cyclohexane gave 1.8 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.58 - 3.68 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.53 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.7

4-bromo-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]benzamide



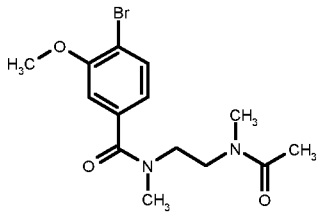
To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (2.0 g) in DCM (150 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (1.4 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (40 mL). This mixture was slowly added to a solution of *N*,*N*'-dimethylethane-1,2-diamine (2.24 g) in DCM (40 mL) at 0°C and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. 4N aqueous hydrochloric acid was added (100 mL)

and the mixture was washed with DCM. Aqueous sodium hydroxide solution was added to the aqueous phase until pH8 was reached and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.25 g of the title compound.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.28 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.8

***N*-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-bromo-3-methoxy-*N*-methylbenzamide**

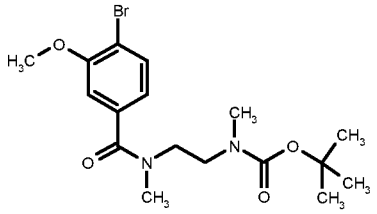


To a stirred solution of **Int10.7** (720 mg) in DCM (15 mL) was added pyridine (580 µL) and acetyl chloride (340 µL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.94 g of the title compound.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6, 80°C, selected signals): δ [ppm]= 3.90 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.62 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.9

***tert*-butyl {2-[(4-bromo-3-methoxybenzoyl)(methyl)amino]ethyl}methyl-carbamate**

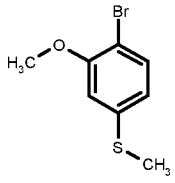


To a stirred solution of **Int10.7** (890 mg) in DCM (35 mL) was added Hünig Base (1.5 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (775 mg). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.0 g of the title compound.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6, 80°C): δ [ppm]= 1.37 (s, 9H), 2.70 (br. s., 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.10

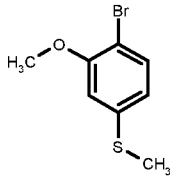
1-bromo-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzene



To a stirred solution of 1-bromo-4-fluoro-2-methoxybenzene (4.0 g) in DMF (40 mL) was added sodium methanethiolate (2.76 g). The mixture was stirred at r.t. for 30 minutes and at 85°C for 2 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 280 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

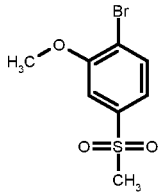
1-bromo-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzene



To a stirred solution of 1-bromo-4-fluoro-2-methoxybenzene (10.0 g) in DMF (100 mL) was added sodium methanethiolate (4.44 g). The mixture was stirred at 65°C for 2 h. The mixture was cooled to 0°C and methyl iodide (4.55 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h and further sodium methanethiolate (4.44 g) was added. The mixture was stirred at 65°C for 1 h. The mixture was cooled to 0°C and methyl iodide (4.55 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 6.2 g of the title compound as a 2:1 mixture with the starting material. The mixture was used for the next step without purification.

Intermediate Example Int10.11

1-bromo-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)benzene

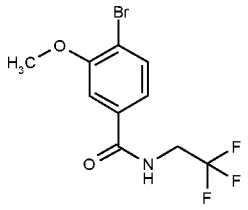


To a stirred solution of **Int10.10** (265 mg) in chloroform (10 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (890 mg). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 252 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Intermediate Example Int10.12

4-bromo-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

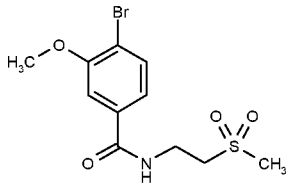


To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (2.0 g) in THF (100 mL) was added 2,2,2-trifluoroethylamine (1.26 g), HATU (3,87 g), and DIEA (1.7 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.57 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.92 (s, 3H), 4.11 (qd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.19 (t, 1H).

Intermediate Example Int10.13

4-bromo-3-methoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide



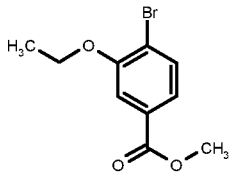
To a stirred suspension of 4-bromo-3-methoxybenzoic acid (1.0 g) in THF (50 mL) was added 2-(methylsulfonyl)ethanamine hydrochloride (1.09 g), HATU (1.97 g), and DIEA (0.89 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl

acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 809 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.04 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.84 (t, 1H).

Intermediate Example Int11.1

methyl 4-bromo-3-ethoxybenzoate

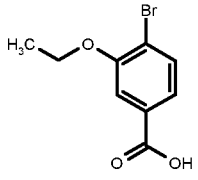


To a stirred solution of methyl 4-bromo-3-hydroxybenzoate (6.4 g) in DMF (35 mL) was added potassium carbonate (11.5 g and iodoethane (6.48 mg). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate was added and the mixture was washed with water. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with warm ethanol gave 5.7 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.2

4-bromo-3-ethoxybenzoic acid



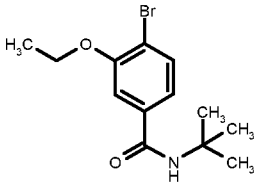
To a stirred solution of methyl 4-bromo-3-ethoxybenzoate (17.3 g) in THF (180 mL), methanol (60 mL) and water (60 mL) was added a 1M solution of lithium hydroxide in water (200 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water was added and 1N hydrochloric acid was added until pH 4 was reached. The

precipitated solid was collected by filtration, was washed with water. The solid was dissolved in DCM and methanol (10:1). The solution was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Trituration of the residue with ether gave 15.4 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 13.17 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int11.3

4-bromo-*N*-*tert*-butyl-3-ethoxybenzamide

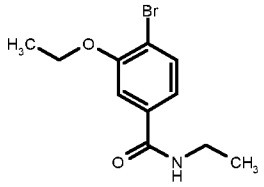


To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (2.5 g) in DCM (25 mL) was added DMF (0.8 mL) and oxalyl choride (1.42 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (50 mL). Hünig Base (5.3 mL) and 2-methylpropan-2-amine (1.13 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, a mixture of DCM and methanol (100:1) was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Recrystallization of the residue from isopropanol gave 2.4 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.38 - 1.54 (m, 12H), 4.15 (q, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.4

4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethylbenzamide 101,3

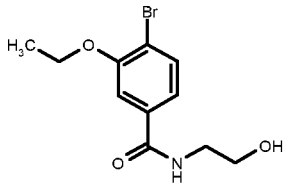


To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (3.0 g) in DCM (35 mL) was added DMF (0.1 mL) and oxalyl choride (2.0 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (30 mL). Ethanamine (1.6 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 3 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.7 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

Intermediate Example Int11.5

4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide



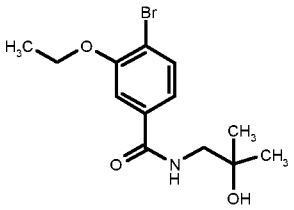
To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.65 g) in DCM (50 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (1.45 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (50 mL). Hünig Base (3.5 mL) and 2-aminoethanol (0.62 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the

solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.3 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 (t, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 2H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

Intermediate Example Int11.6

4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide

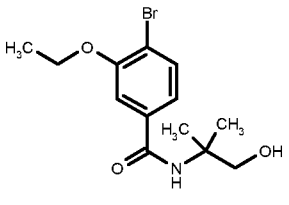


To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.8 g) in DCM (25 mL) was added DMF (0.1 mL) and oxalyl choride (1.19 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (25 mL). 1-Amino-2-methylpropan-2-ol (1.93 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 3 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.8 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.06 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.21 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.32 (t, 1H).

Intermediate Example Int11.7

4-bromo-3-ethoxy-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide

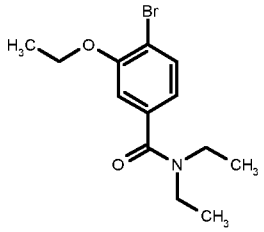


To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.7 g) in DCM (50 mL) was added DMF (0.5 mL) and oxalyl choride (1.50g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (50 mL). Hünig Base (3.6 mL) and 2-Amino-2-methylpropan-1-ol (0.98 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate and methanol (100:1) were added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.66 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.27 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.84 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.8

4-Bromo-3-ethoxy-*N*,*N*-diethylbenzamide

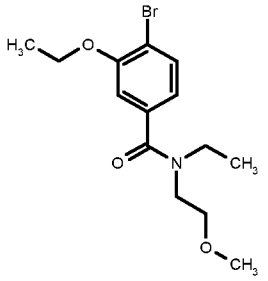


To a stirred solution of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.0 g) in THF (50 mL) was added Hünig Base (0.82 mL), diethylamine (0.50 mL) and HATU (1.83 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. A mixture of ethyl acetate and hexane (3:1) was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 850 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 0.98 - 1.34 (m, 6H), 1.47 (t, 3H), 3.10 - 3.67 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.9

4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide

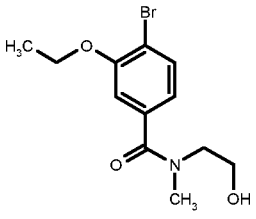


To a stirred solution of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (0.83 g) in THF (25 mL) was added Hünig Base (0.68 mL), 2-ethoxy-*N*-ethylethanamine (0.50 mL) and HATU (1.51 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 870 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.90 - 1.15 (m, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.09 - 3.59 (m, 9H), 4.09 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (br. d, 1H), 7.57 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.10

4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzamide



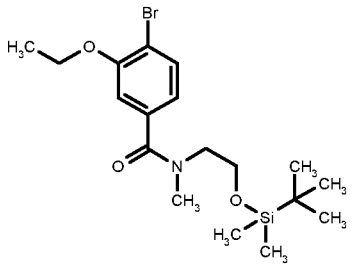
To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.5 g) in DCM (45 mL) was added DMF (0.1 mL) and oxalyl choride (1.01 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (25 mL). 2-(methylamino)ethanol (1.38 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 2 h. Ethyl acetate was added and the mixture was

washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography followed by aminophase-silica-gel chromatography gave 1.3 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.32 (t, 3H), 2.82 - 2.98 (m, 3H), 3.15 - 3.63 (m, 4H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.98 - 7.13 (m, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 1H).

Intermediate Example Int11.11

4-bromo-*N*-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-ethoxy-*N*-methyl-benzamide

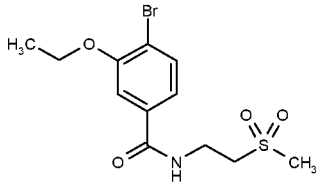


To a stirred solution of **Int10.10** (1.3 g) in THF (15 mL) was added Hünig Base (0.88 mL), imidazole (30 mg) and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (0.78 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.45 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= -0.13 - 0.11 (m, 6H), 0.81 (d, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.92 (br. s., 3H), 3.29 - 3.82 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 1H).

Intermediate Example Int11.12

4-bromo-3-ethoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide

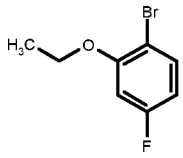


To a stirred suspension of 4-bromo-3-ethoxybenzoic acid (1.1 g) in THF (53 mL) was added 2-(methylsulfonyl)ethanamine hydrochloride (1.13 g), HATU (2.05 g), and DIEA (0.92 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 808 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 (t, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (t, 1H).

Intermediate Example Int11.13

1-bromo-2-ethoxy-4-fluorobenzene

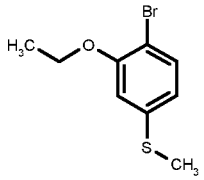


To a stirred solution of 2-bromo-5-fluorophenol (5.0 g) in DMF (30 mL) was added potassium carbonate (10.8 g) and iodoethane (6.12 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed in vaccuum. Water was added and the mixture was extracted with a mixture of ethyl acetate and hexane (3:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum, to give 5.06 g of th title compound as a crude product, that was used for the next step without purification.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.31 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.71 (td, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H).

Intermediate Example Int11.14

1-bromo-2-ethoxy-4-(methylsulfanyl)benzene

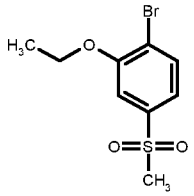


To a stirred solution of 1-bromo-2-ethoxy-4-fluorobenzene (2.0 g) in DMF (20 mL) was added sodium methanethiolate (1.66 g). The mixture was stirred for 2 h at 65°C. The mixture was cooled to r.t. and ethyl iodide (1.3 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.65 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.24 - 1.36 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.15

1-bromo-2-ethoxy-4-(methylsulfonyl)benzene

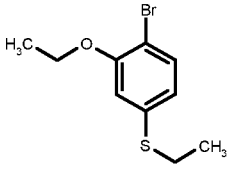


To a stirred solution of **Int11.14** (1.65 g) in chloroform (65 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (4.49 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. With ice bath cooling, a half-saturated solution of sodium bicarbonate and and a 0.2M solution of sodium thiosulfate was added, the mixture was stirred for 30 minutes and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.35 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.16

1-bromo-2-ethoxy-4-(ethylsulfanyl)benzene

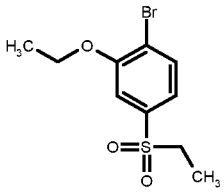


To a stirred solution of 1-bromo-4-fluoro-2-ethoxybenzene (2.0 g) in DMF (19 mL) was added sodium ethanethiolate (1.66 g). The mixture was stirred at 65°C for 2 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.02 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

Intermediate Example Int11.17

1-bromo-2-ethoxy-4-(ethylsulfonyl)benzene



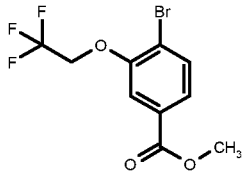
To a stirred solution of **Int11.16** (2.0 g) in chloroform (75 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (5.15 g). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. With ice bath cooling, a half-saturated solution of sodium bicarbonate and and a 0.2M solution of sodium thiosulfate was added, the mixture was stirred for 30 minutes and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried

(sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.71 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

Intermediate Example Int12.1

methyl 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoate

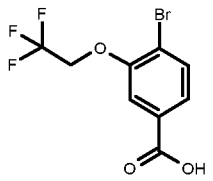


To a stirred solution of methyl 4-bromo-3-hydroxybenzoate (2.5 g) in acetonitrile (0.5 mL) and DMF (10 mL) in a microwave tube was added potassium carbonate (2.93 g) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (2.79 g). The mixture was heated to 150°C in a microwave oven for 30 minutes. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate was added and the mixture was washed with water. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Recrystallization of the residue from ethanol gave 1.2 g of the title compound. The mother liquor was concentrated in vacuum and purified by aminophase-silica-gel chromatography followed by recrystallized from methanol and water to give further 0.64 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 3.93 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 2H).

Intermediate Example Int12.2

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid

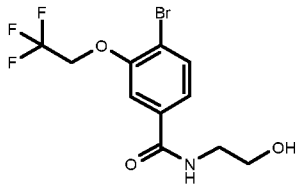


To a stirred solution of **Int12.1** (1.83 g) in THF (30 mL), methanol (10 mL) and water (10 mL) was added a 1M solution of lithium hydroxide in water (18 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water was added and 2N hydrochloric acid was added until pH 4 was reached. The precipitated solid was collected by filtration, was washed with water. The solid was suspended with toluene and concentrated in vacuum. Trituration of the residue with hexane gave 1.6 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.95 (q, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H).

Intermediate Example Int12.3

4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

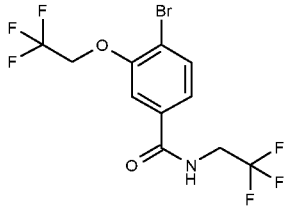


To a stirred suspension of **Int12.2** (1.53 g) in DCM (35 mL) was added DMF (0.4 mL) and oxalyl choride (0.97 g). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in THF (25 mL). Hünig Base (2.7 mL) and 2-aminoethanol (0.47 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. The solvent was removed in vacuum, ethyl acetate was added and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.50 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

Intermediate Example Int12.4

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

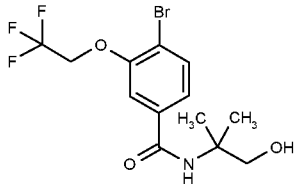


To a stirred suspension of 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid (2.0 g) in THF (100 mL) was added 2,2,2-trifluoroethylamine (0.99 g), HATU (3.05 g), and DIEA (1.03 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.42 g of the title compound as colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.13 (qd, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 9.17 (t, 1H).

Intermediate Example Int12.5

4-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

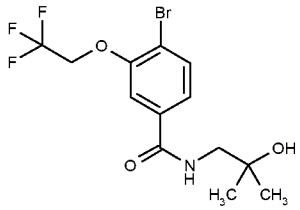


To a stirred suspension of 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid (1.8 g) in THF (70 mL) was added 1-amino-2-methylpropan-2-ol (0.85 g), HATU (2.75 g), and DIEA (1.23 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.97 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (s, 6H), 3.52 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, 1H).

Intermediate Example Int12.6

4-bromo-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

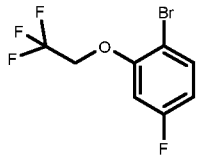


To a stirred suspension of 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid (1.8 g) in THF (70 mL) was added 2-amino-2-methylpropan-1-ol (0.85 g), HATU (2.75 g), and DIEA (1.23 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Water (350 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (350 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.2 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.10 (s, 6H), 3.26 (d, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.36 (t, 1H).

Intermediate Example Int12.7

1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzene



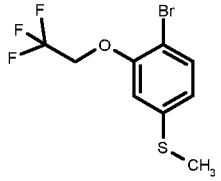
To a stirred solution of 2-bromo-5-fluorophenol (1.5 g) in acetonitrile (0.5 mL) and DMF (8.5 mL) in a microwave tube was added potassium carbonate (2.1 g) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (2.37 g). The mixture was heated to 150°C in a microwave oven for 30 minutes. In a second microwave tube the same reaction was repeated. Both mixtures were combined. The

solvent was removed in vacuum, ethyl acetate and hexane (1:1) was added and the mixture was washed with water. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 4.0 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 4.39 (q, 2H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H).

Intermediate Example Int12.8

1-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzene

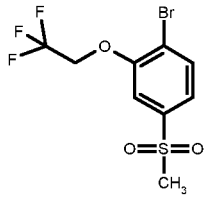


To a stirred solution of **Int12.7** (4.0 g) in DMF (15 mL) was added sodium methanethiolate (1.0 g). The mixture was stirred for 2 h at 60 °C. The mixture was cooled to r.t.. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum to give 3.8 g of the crude title compound, that was used for the next step without purification.

^{1}H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 2.48 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 7.46 (d, 1H).

Intermediate Example Int12.9

1-bromo-4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzene

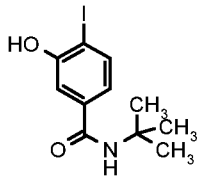


To a stirred solution of **Int12.8** (3.8 g) in chloroform (100 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (8.48 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. With ice bath cooling, a half-saturated solution of sodium bicarbonate and and a 0.2M solution of sodium thiosulfate was added, the mixture was stirred for 30 minutes and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with a 0.2M solution of sodium thiosulfate and a saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave a solid that was triturated with ether to give 2.1 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 3.06 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

Intermediate Example Int13.1

***N-tert*-butyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide**

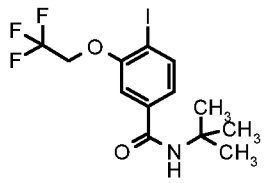


3-Hydroxy-4-iodobenzoic acid (WO2006/18325) (3.00 g) was dissolved in THF (50 mL) and *tert*-butylamine (997 mg), *N*-ethyl-diisopropylamine (1.76 g), and HATU (5.18 g) were added. The mixture was stirred overnight at rt. Subsequently, it was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with satd. aqueous sodium bicarbonate solution, ammonium chloride solution, buffer solution (pH 2), and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane / ethyl acetate gradient 4:1 to 1:1) to yield 2.5 g (60% yield, 88% purity) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 9H), 7.00 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 10.49 (br. s, 1H).

Intermediate Example Int13.2

***N-tert*-butyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide**

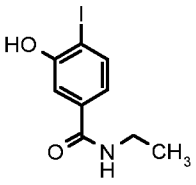


N-tert-butyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int13.1**) (1.20 g) was dissolved in DMF (7.8 mL) and acetonitrile (0.3 mL), and potassium carbonate (1.04 g) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (916 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 1.43 g (93%) of the title compound as white crystals.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.38 (s, 9H), 4.91 (q, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H).

Intermediate Example Int14.1

***N*-ethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide**



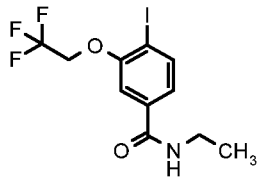
3-Hydroxy-4-iodobenzoic acid (WO2006/18325) (3.00 g) was dissolved in THF (50 mL) and ethylamine (2M solution in THF, 6.8 mL), *N*-ethyl-diisopropylamine (1.76 g), and HATU (5.18 g) were added. The mixture was stirred overnight at rt. Subsequently, it was diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed with ½ satd. aqueous ammonium chloride solution, satd. aqueous sodium bicarbonate solution, and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The residue was titurated with DCM,

and the precipitate was collected by suction filtration to yield 1.67 g (49% yield) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 10.52 (br. s, 1H).

Intermediate Example Int14.2

***N*-ethyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide**

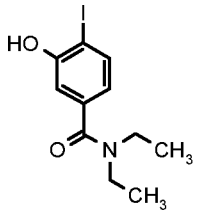


N-ethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int14.1**) (1.00 g) was dissolved in DMF (7.1 mL) and acetonitrile (0.29 mL), and potassium carbonate (950 mg) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (837 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 1.25 g (98%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 3H), 3.25 - 3.33 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

Intermediate Example Int15.1

***N,N*-diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide**

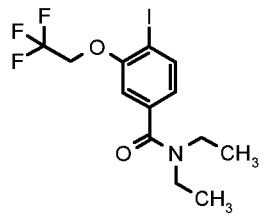


3-Hydroxy-4-iodobenzoic acid (WO2006/18325) (10.0 g) was dissolved in a mixture of DCM (75 mL) and DMF (50 mL) and cooled to 0 °C. Oxalyl chloride (7.21 g) was added, and the mixture was stirred for 10 min. Subsequently, diethylamine (6.93 g) was added, and the mixture was warmed to r.t. and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was then diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with aqueous buffer solution (pH 2), satd. sodium bicarbonate solution, and brine, then dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The title compound (8.40 g, 66%) was obtained as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.07 (br. s, 6H), 3.16 (br. s, 2H), 3.39 (br. s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 10.56 (br. s, 1H).

Intermediate Example Int15.2

***N,N*-diethyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide**



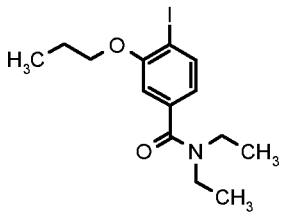
N,N-Diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int15.1**) (1.00 g) was dissolved in DMF (6.5 mL) and acetonitrile (0.26 mL), and potassium carbonate (866 mg) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (764 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium

bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 1.25 g (99%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 - 1.18 (m, 6H), 3.11 - 3.22 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

Intermediate Example Int15.3

***N,N*-diethyl-4-iodo-3-propoxybenzamide**

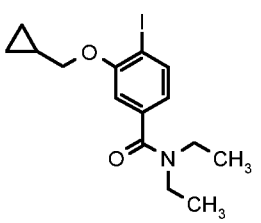


N,N-Diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int15.1**) (630 mg) was dissolved in DMF (4.2 mL) and acetonitrile (0.17 mL), and potassium carbonate (546 mg) and 1-iodopropane (352 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 670 mg (94%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.03 (t, 3H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 3.35 - 3.47 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Intermediate Example Int15.4

3-(cyclopropylmethoxy)-*N,N*-diethyl-4-iodobenzamide

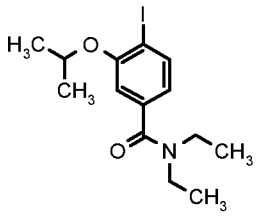


N,*N*-Diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int15.1**) (618 mg) was dissolved in DMF (2.7 mL) and acetonitrile (0.1 mL), and potassium carbonate (535 mg) and 1-(bromomethyl)cyclopropane (275 g) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 498 mg (63%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.54 - 0.60 (m, 2H), 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.09 - 1.16 (m, 3H), 1.17 - 1.28 (m, 1H), 3.09 - 3.23 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Intermediate Example Int15.5

***N*,*N*-diethyl-4-iodo-3-isopropoxybenzamide**

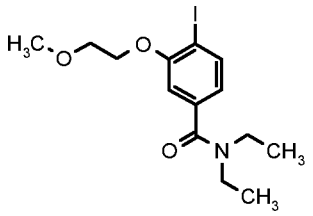


N,*N*-Diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int15.1**) (400 mg) was dissolved in DMF (2.7 mL) and acetonitrile (0.10 mL), and potassium carbonate (346 mg) and 2-iodopropane (224 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 425 mg (92%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.29 (d, 6H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.47 (m, 2H), 4.72 (spt, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Intermediate Example Int15.6

***N,N*-diethyl-4-iodo-3-(2-methoxyethoxy)benzamide**

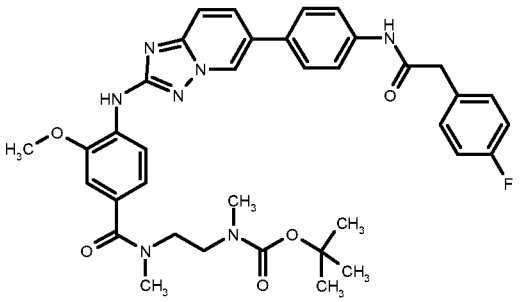


N,N-Diethyl-3-hydroxy-4-iodobenzamide (**Int15.1**) (423 mg) was dissolved in DMF (2.8 mL) and acetonitrile (0.11 mL), and potassium carbonate (266 mg) and 1-bromo-2-methoxyethane (193 mg) were added. The mixture was heated for 30 min in a microwave oven to 150 °C. Thereafter, further 1-bromo-2-methoxyethane (193 mg) was added, and the mixture was heated for additional 30 min. Subsequently, the reaction mixture was diluted with water and three times extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with aqueous ammonium chloride solution, then with satd. aqueous sodium bicarbonate solution and with brine. It was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to yield 470 mg (94%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.98 - 1.19 (m, 6H), 3.10 - 3.24 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H).

Intermediate Example Int16.1

***tert*-butyl {2-[(4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)(methyl)amino]-ethyl}methylcarbamate**

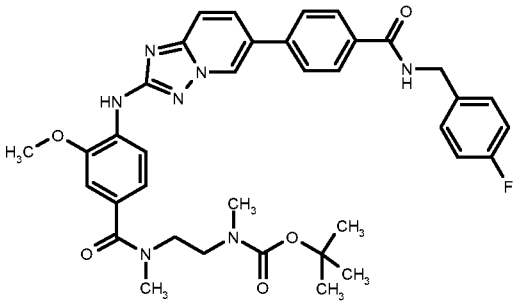


Starting with Intermediate **Int3.4** and *tert*-butyl {2-[(4-bromo-3-methoxybenzoyl)(methyl)amino]ethyl}methylcarbamate (**Int10.9**), **Intermediate Example Int16.1 was** prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example11.2.**

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.43 (m, 9H), 2.71 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

Intermediate Example Int16.2

***tert*-butyl {2-[{4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzoyl}(methyl)amino]ethyl}methyl-carbamate**



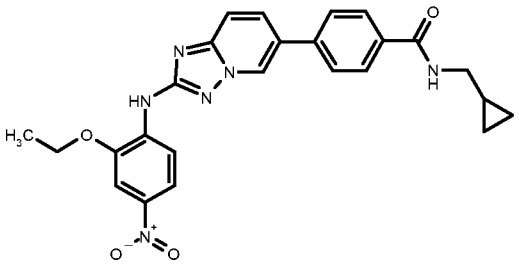
Starting with Intermediate **Int5.2** and *tert*-butyl {2-[(4-bromo-3-methoxy-benzoyl)(methyl)amino]ethyl}methylcarbamate (**Int10.9**), **Intermediate Example Int16.2 was** prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example2.5.**

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.32 - 1.43 (m, 9H), 2.72 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.97 -

7.05 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 2H), 7.94 - 8.04 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.15 (d, 1H).

Intermediate Example Int16.3

***N*-(cyclopropylmethyl)-4-{2-[(2-ethoxy-4-nitrophenyl)amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}benzamide**

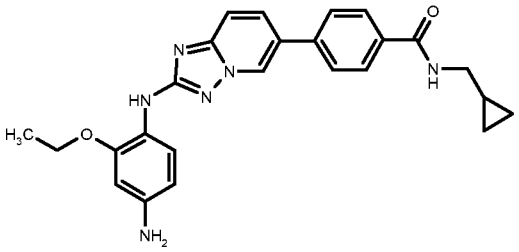


To a stirred suspension of **Int5.4** (103 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.3 mL) in a sealed tube was added 1-bromo-2-ethoxy-4-nitrobenzene (124 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-amino-ethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (28 mg), X-Phos (16 mg), and sodium *tert*-butoxide (161 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (100:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 150 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.11 - 0.28 (m, 2H), 0.33 - 0.47 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85 - 8.00 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

Intermediate Example Int16.4

4-{2-[(4-amino-2-ethoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-*N*-(cyclopropylmethyl)benzamide

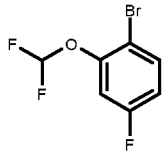


To a stirred solution of **Int16.3** (210 mg) in ethanol (100 mL) and DCM (60 mL) was added Raney Nickel (3.0 mg) and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at r.t. for 20 h. The catalyst were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 31 mg of the title compound.

MW: 442,52; MS (ESI) found: [M+1] 443.

Intermediate Example Int17.1

1-Bromo-2-(difluoromethoxy)-4-fluorobenzene

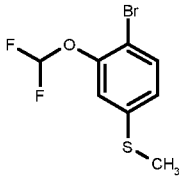


To a stirred solution of 2-bromo-5-fluorophenol (21.0 g) in DMF (600 mL) was added cesium carbonate (107.5 g), sodium chlorodifluoroacetate (52.3 g) and water (29.4 mL). The mixture was stirred at 100 °C for 2 h. The mixture was filtrated and the resulting solution was extracted with pentane (4 x 400 mL). The combined organic layers were washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum, to give 7.14 g of the title compound as a crude product. Silica gel chromatography afforded 3.2 g of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H).

Intermediate Example Int17.2

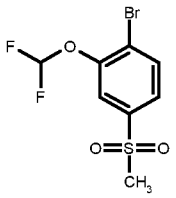
1-bromo-2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfanyl)benzene



To a stirred solution of **Int17.1** (1.0 g) in DMF (9.5 mL) was added sodium methanethiolate (460 mg). The mixture was stirred for 1 h at 60 °C. The mixture was cooled to r.t., water (150 mL) was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 850 mg of the title compound.

Intermediate Example Int17.3

1-bromo-2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfonyl)benzene

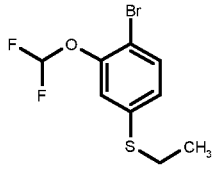


To a stirred solution of **Int17.2** (812 mg) in DCM (10 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (2.23 g) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Subsequently, the reaction mixture was diluted with DCM (20 mL), washed twice with aqueous sodium sulfite solution (10 %), and sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 633 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.29 (s, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

Intermediate Example Int17.4

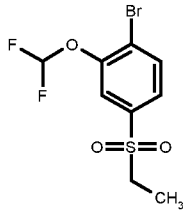
1-bromo-2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfanyl)benzene



To a stirred solution of **Int17.1** (500 mg) in DMF (4.75 mL) was added sodium ethanethiolate (276 mg). The mixture was stirred for 1 h at 60 °C. The mixture was cooled to r.t., water (150 mL) was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 302 mg of the title compound.

Intermediate Example Int17.5

1-bromo-2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfonyl)benzene

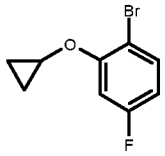


To a stirred solution of **Int17.4** (285 mg) in DCM (2.8 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (625 g) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Subsequently, the reaction mixture was diluted with DCM (20 mL), washed twice with aqueous sodium sulfite solution (10 %), and sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 275 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.12 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 7.26 - 7.66 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

Intermediate Example Int18.1

1-bromo-2-(cyclopropyloxy)-4-fluorobenzene

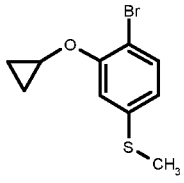


To a stirred solution of 2-bromo-5-fluorophenol (1.0 g) in DMF (15 mL) in a microwave tube was added cesium carbonate (5.0 g), potassium iodide (130 mg) and bromocyclopropane (1.82 g). The mixture was heated in a microwave oven to 180° C for 1 h, to 200° C for 1 h and to 220° C for 1 h. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with water. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.14 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.62 - 0.88 (m, 4H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 1H).

Intermediate Example Int18.2

1-bromo-2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfanyl)benzene

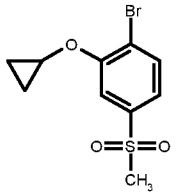


To a stirred solution of **Int18.1** (1.4 g) in DMF (12 mL) was added sodium methanethiolate (546 mg). The mixture was for 2 h at 90 °C. The mixture was cooled to r.t., water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.17 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.59 - 0.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.95 (tt, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Intermediate Example Int18.3

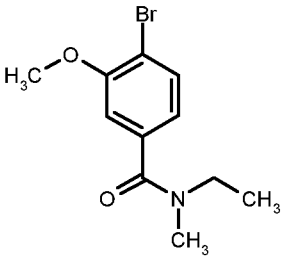
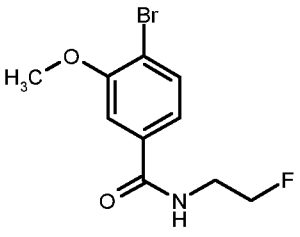
1-bromo-2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfonyl)benzene

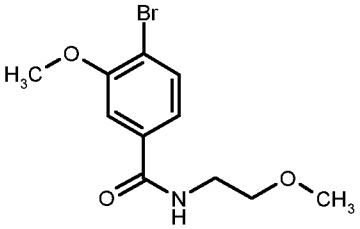
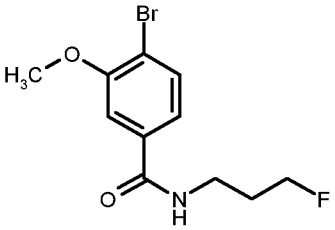
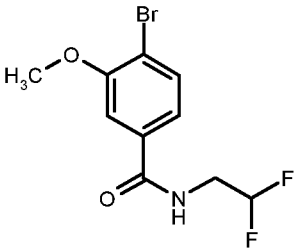
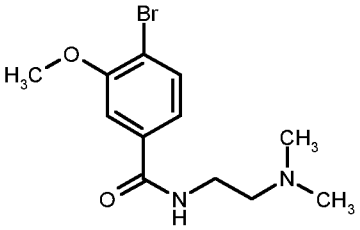
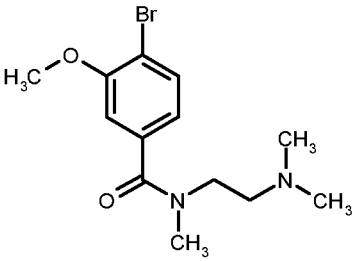
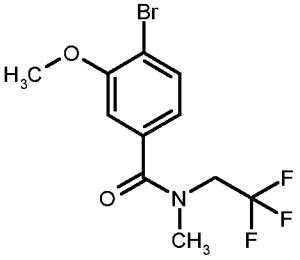


To a stirred solution of **Int18.2** (1.15 g) in chloroform (45 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (2.98 g). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. With ice bath cooling, a half-saturated solution of sodium bicarbonate and and a 0.2M solution of sodium thiosulfate was added, the mixture was stirred for 30 minutes and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 0.91 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.09 (tt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

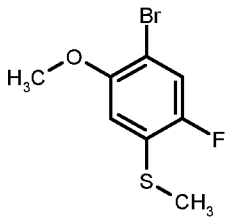
Starting with **Int10.2** the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name
Int10.14		4-bromo-*N*-ethyl-3-methoxy-*N*-methylbenzamide
Int10.15		4-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methoxybenzamide

Int10.16		4-bromo-3-methoxy-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide
Int10.17		4-bromo-*N*-(3-fluoropropyl)-3-methoxybenzamide
Int10.18		4-bromo-*N*-(2,2-difluoroethyl)-3-methoxybenzamide
Int10.19		4-bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methoxybenzamide
Int10.20		4-bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide
Int10.21		4-bromo-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

Intermediate Example Int10.22.01

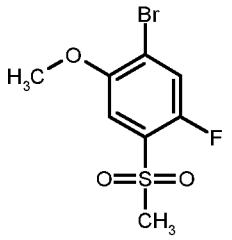
1-bromo-5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzene



To a stirred solution of sodium methanethiolate (0.47 g) in DMF (15 mL) at 0 °C was added 1-bromo-4,5-difluoro-2-methoxybenzene (1.5 g). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.46 g of the title compound.

Intermediate Example Int10.22.02

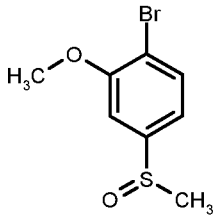
1-bromo-5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)benzene



To a stirred solution of **Int10.22.01** (485 mg) in chloroform (10 mL) at 0 °C was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (1.30 g). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. The mixture was cooled to at 0 °C and a half-saturated solution of sodium bicarbonate and a solution of disodium sulfurothioate was added, the mixture was stirred for 30 minutes at r.t. and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 311 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.23

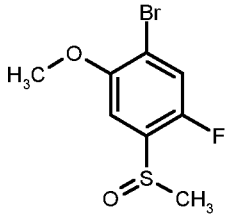
1-bromo-2-methoxy-4-(methylsulfinyl)benzene



To a stirred solution of **Int10.10** (4.30 g) in DCM (150 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (4.13 g; purity: 77% w/w) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 1 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 2.43 g of the title compound.

Intermediate Example Int10.24

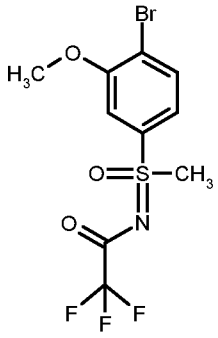
1-bromo-5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfinyl)benzene



To a stirred solution of **Int10.22.01** (1.45 g) in chloroform (60 mL) was added 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (*m*CPBA) (1.29 g; purity: 77% w/w) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The mixture was cooled to at 0 °C and a half-saturated solution of sodium bicarbonate and a solution of disodium sulfurothioate was added, the mixture was stirred for 30 minutes at r.t. and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 950 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.25.01

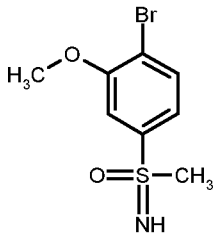
N-[(4-bromo-3-methoxyphenyl)(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide



To a stirred solution of **Int10.23** (1.6 g) in DCM (80 mL) was added 2,2,2-trifluoroacetamide (1.60 g), magnesiumioide (1.14 g) and diacetoxy(phenyl)-λ³-iodane (3.41 g) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Rhodium(II)acetat dimer (142 mg) was added and the mixture mixture was stirred at r.t. for 1 h. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent was removed in vaccuum. Silica gel chromatography gave 1.97 g of the title compound.

Intermediate Example Int10.25.02

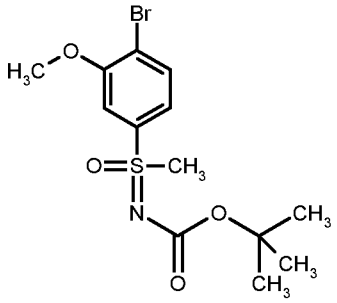
1-bromo-2-methoxy-4-(*S*-methylsulfonimidoyl)benzene



To a stirred solution of **Int10.25.01** (1.95 g) in methanol (50 mL) was added potassium carbonate (1.50 g) and the mixture mixture was stirred at r.t. for 30 minutes. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum to give 1.36 g of the title compound that was used in the next step without further purification.

Intermediate Example Int10.25.03

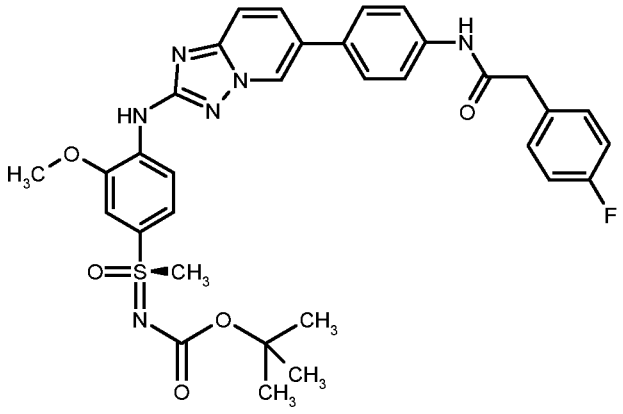
***tert*-butyl [(4-bromo-3-methoxyphenyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate**



To a stirred suspension of **Int10.25.02** (850 mg) in THF (25 mL) was added sodium hydride (60 % w/w in oil; 193 mg) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.40 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 hours. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 890 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.25.04

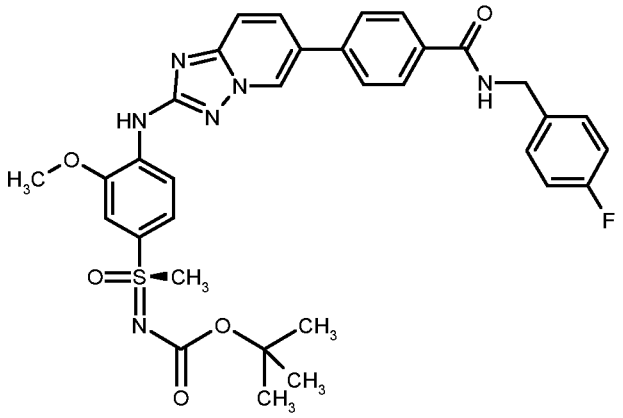
***tert*-butyl [(4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxyphenyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanyl-idene]carbamate**



To a stirred suspension of **Int3.4** (350 mg) in toluene (10 mL) and NMP (5 mL) was added **Int10.25.03** (529 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (80 mg) and X-Phos (47 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (1.03 g) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 1 h. The reaction mixture was filtered through an aminophase-silica-gel column and the solvent was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with ethanol to give 438 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.25.05

***tert*-butyl [{4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxyphenyl}(methyl)oxido-λ6-sulfanyl-idene]carbamate**

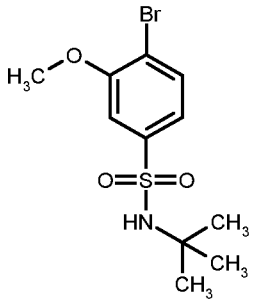


To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (3 mL) and NMP (1.5 mL) was added **Int10.25.03** (151 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg) and X-Phos (13 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (293 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 1 h. The reaction mixture was filtered through an aminophase-silica-gel column and the solvent

was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with ethanol to give 153 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.26

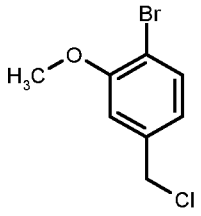
4-bromo-*N*-*tert*-butyl-3-methoxybenzenesulfonamide



To a stirred solution of 4-bromo-3-methoxybenzenesulfonyl chloride (350 mg) in DMF (4.6 mL) was added *N*,*N*-diisopropylethylamine (0.18 mL) and *tert*-butylamine (0.26 mL). The mixture was stirred for 16 h. After evaporation of the reaction mixture the resulting residue was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (30 mL). The organic phase was separated, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography afforded 315 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.27.01

1-bromo-4-(chloromethyl)-2-methoxybenzene

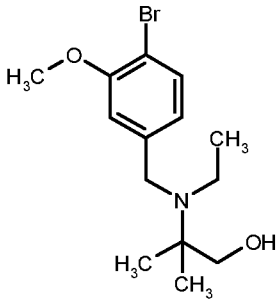


To a stirred solution (4-bromo-3-methoxyphenyl)methanol (660 mg) in DCM (20 mL) was added *N*,*N*-Diisopropylethylamin (1.59 mL) and methanesulfonyl chloride (0.36 mL) and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution,

dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 700 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.27.02

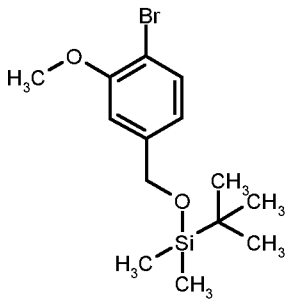
2-[(4-bromo-3-methoxybenzyl)(ethyl)amino]-2-methylpropan-1-ol



To a stirred solution of **Int10.27.01** (700 mg) in DMF (17 mL) was added potassium carbonate (1.23 g), potassium iodide (50 mg) and 2-(ethylamino)-2-methylpropan-1-ol hydrochloride (0.69 g). The mixture was stirred at 60 °C for 30 minutes and at r.t. for 60 h. The solvent was removed in vaccuum. Water was added, and the mixture was extracted with DCM and methanol (100 : 1 mixture). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 900 mg of the title compound.

Intermediate Example Int10.28.01

[(4-bromo-3-methoxybenzyl)oxy](*tert*-butyl)dimethylsilane

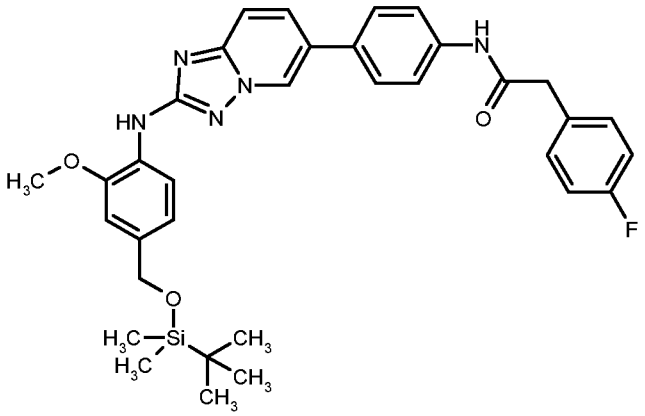


To a stirred solution of (4-bromo-3-methoxyphenyl)methanol (1.8 g) in THF (25 mL), *N*,*N*-Diisopropylethylamin (1.7 mL), imidazole (56 mg) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (1.5 g) were added. The mixture was stirred at r.t.

for 3 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate and hexane (1:1 mixture). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 2.7 g of the title compound.

Intermediate Example Int10.28.02

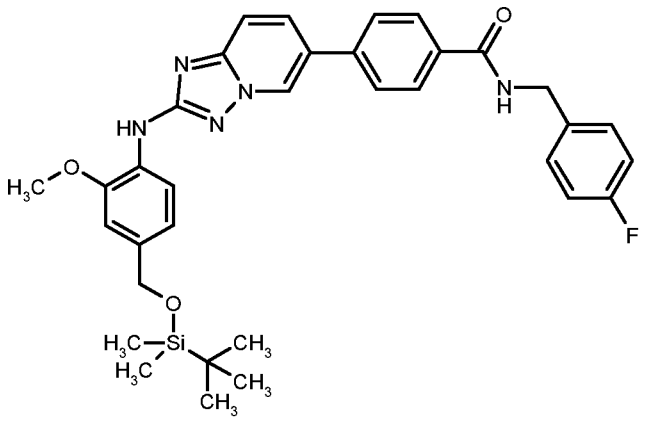
***N*-[4-(2-{[4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-methoxyphenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide**



To a stirred suspension of **Int3.4** (100 mg) in toluene (4 mL) and NMP (1 mL) was added **Int10.28.01** (183 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg), X-Phos (13 mg) and powdered potassium phosphate (293 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. The solvent was removed in vaccuum. Silica-gel chromatography gave the title compound as crude product (100 mg) that was used for the next step (deprotection) without purification.

Intermediate Example Int10.28.03

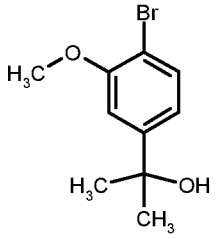
4-(2-{[4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide



To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (4 mL) and NMP (1 mL) was added **Int10.28.01** (183 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg), X-Phos (13 mg) and powdered potassium phosphate (293 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. The solvent was removed in vaccuum. Silica-gel chromatography gave the title compound as crude product (120 mg) that was used for the next step (deprotection) without purification.

Intermediate Example Int10.29

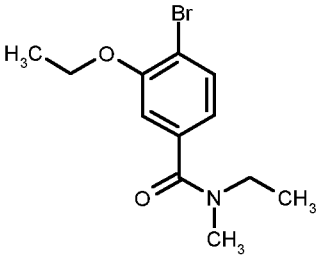
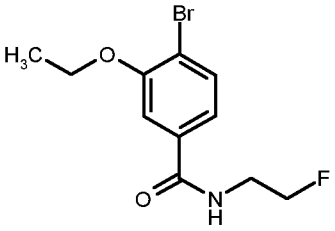
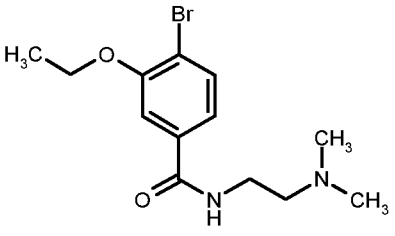
2-(4-bromo-3-methoxyphenyl)propan-2-ol



To a stirred solution of **Int10.1** (5.3 g) in THF (250 mL) was added methyl magnesium bromide (21.5 mL; c = 3.0 M) at r.t. and the mixture was heated to reflux for 1 h. A half-saturated aqueous solution of ammounim chloride was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate)

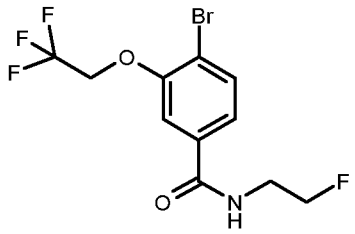
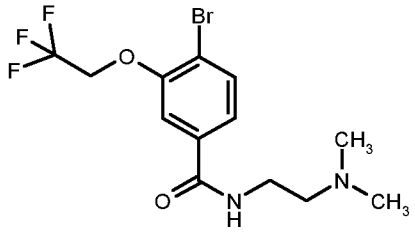
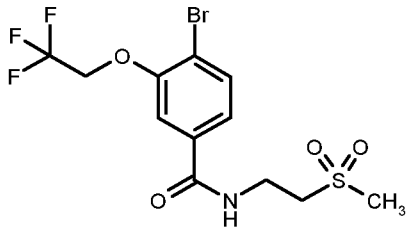
and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 3.09 g of the title compound.

Starting with **Int11.2** the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

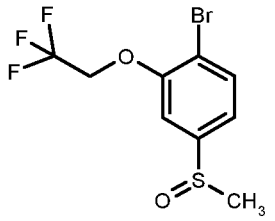
Intermediate	Structure	Name
Int11.18		4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-methylbenzamide
Int11.19		4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-fluoroethyl)benzamide
Int11.20		4-bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethoxybenzamide

Starting with **Int12.2** the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name

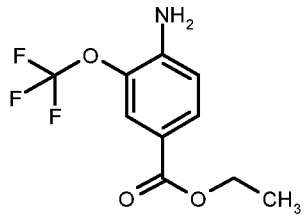
Int12.10		4-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide
Int12.11		4-bromo-*N*-[2-(dimethylamino)-ethyl]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide
Int12.12		4-bromo-*N*-[2-(methylsulfonyl)-ethyl]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide

Starting with **Int12.8** the following intermediate was prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name
Int12.13		4-bromo-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)phenyl methyl sulfoxide

Intermediate Example Int15.07.01

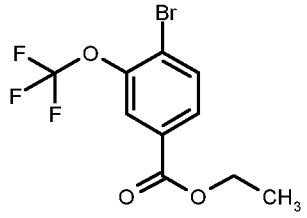
ethyl 4-amino-3-(trifluoromethoxy)benzoate



To a stirred solution of 4-amino-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid (5.0 g) in ethanol (100 mL) was added thionyl chloride (2.47 mL) at 0 °C. The mixture was heated to reflux for 3 h. The solvent was removed in vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and the mixture was washed with a half-saturated solution of sodium bicarbonate and with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum, to give 4.81 g of the title compound, that was used for the next step without purification.

Intermediate Example Int15.07.02

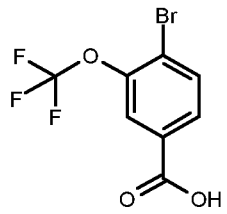
ethyl 4-bromo-3-(trifluoromethoxy)benzoate



To a stirred solution of **Int15.07.01** (4.8 g) in concentrated aqueous hydrobromic acid (53 mL) was added at 5 °C 9.0 mL of a 3M solution of sodium nitrite. The mixture was stirred for 10 minutes and copper(1) bromide (2.76 g) was added. The mixture was stirred for 5 minutes and water (125 mL) was added and the mixture was stirred for 1h. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 4.1 g of the title compound.

Intermediate Example Int15.07.03

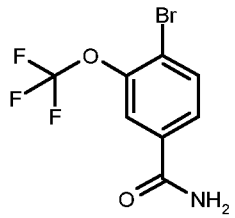
4-bromo-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid



To a stirred solution of **Int15.07.02** (4.1 g) in ethanol (150 mL) was added 9.8 mL of a 2M solution of sodium hydroxide and the solution was stirred for 2 h at r.t.. An aqueous solution of hydrochloric acid was added until pH 3 was reached. About 100 mL of solvent were removed in vaccuum, water was added and the residue was extracted with ethyl acetate. The solution was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum, to give 3.4 g of the title compound, that was used for the next step without purification.

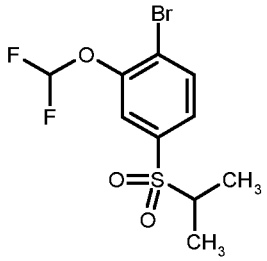
Intermediate Example Int15.07.04

4-bromo-3-(trifluoromethoxy)benzamide

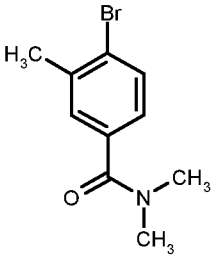
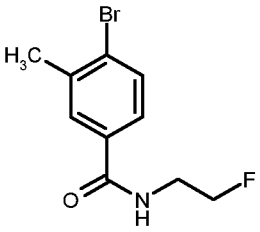
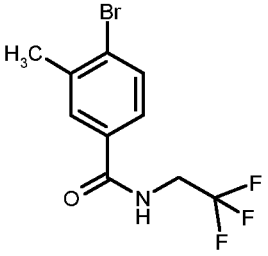


To a stirred solution of **Int15.07.03** (1.50 g) in DCM (80 mL) was added DMF (0.05 mL) and oxalyl choride (0.85 g). The mixture was stirred at r.t. for 0.5 h. The solvent was removed in vacuum, and the residue was dissolved in DCM (40 mL). A concentrated solution of ammonia in water (2.0 mL) was added and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with DCM. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave 1.32 g of the title compound.

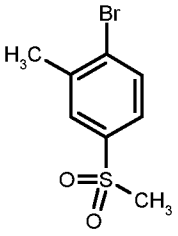
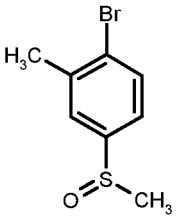
Starting with **Int17.1** the following intermediate was prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name
Int15.08		4-bromo-3-(difluoromethoxy)-phenyl isopropyl sulfone

Starting with 4-bromo-3-methylbenzoic acid the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

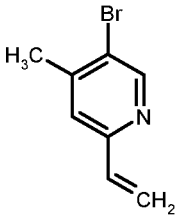
Intermediate	Structure	Name
Int15.11		4-bromo-*N*,*N*,3-trimethyl-benzamide
Int15.12		4-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methylbenzamide
Int15.13		4-bromo-3-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

Starting with 1-bromo-2-methyl-4-(methylsulfanyl)benzene the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name
Int15.14		4-bromo-3-methylphenyl methyl sulfone
Int15.15		4-bromo-3-methylphenyl methyl sulfoxide

Intermediate Example Int15.17.01

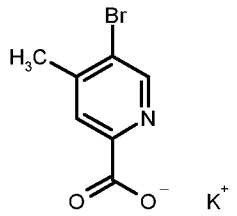
5-bromo-2-ethenyl-4-methylpyridine



To a stirred solution of 2,5-dibromo-4-methylpyridine (5.1 g) in 1-propanol (200 mL) was added 2M potassium carbonate solution (30 mL), 2,4,6-trivinylboroxin-pyridine complex (2.0 g), triphenylphosphine (219 mg) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.40 g). The mixture was heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed in vaccuum. Water (100 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate and hexanes (1:1 mixture). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 1.66 g of the title compound.

Intermediate Example Int15.17.02

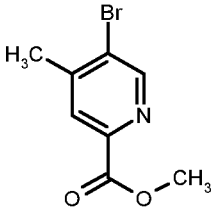
potassium 5-bromo-4-methylpyridine-2-carboxylate



To a stirred solution of **Int15.17.01** (1.66 g) in acetone (65 mL) and water (65 mL) was added a potassium permanganate (2.65 g). The mixture was stirred at r.t. for 60 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed in vaccuum to give 2.4 g of the title compound as a crude product, that was used for the next step without purification.

Intermediate Example Int15.17.03

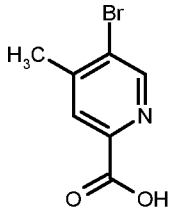
methyl 5-bromo-4-methylpyridine-2-carboxylate



To a stirred suspension of the crude product **Int15.17.02** (2.4 g) in methanol (90 mL) was added thionyl dichloride (2.01 mL). The mixture was heated to reflux for 2 h. The solvent was removed in vaccuum. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave 1.0 g of the title compound.

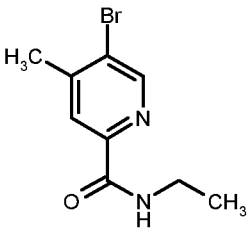
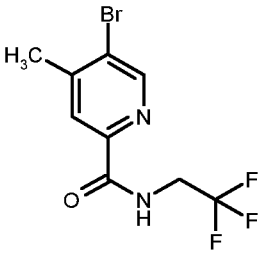
Intermediate Example Int15.17.04

5-bromo-4-methylpyridine-2-carboxylic acid

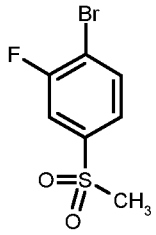


To a stirred solution of **Int15.17.03** (1.0 g) in THF (20 mL), methanol (5 mL) and water (5 mL) was added an aqueous solution of lithium hydroxide (6.1 mL; c = 1M). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Aqueous hydrochloric acid was added, until pH 4 was reached. The mixture was extracted with chloroform using a continous liquid/liquid extractor (from Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH, Ilmenau, Germany) for 16 h. The solvent was removed in vacuum to give 870 mg of the title compound.

Starting with **Int15.17.04** the following intermediates were prepared analogously to the procedures described above.

Intermediate	Structure	Name
Int15.18		5-bromo-*N*-ethyl-4-methyl-pyridine-2-carboxamide
Int15.19		5-bromo-4-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine-2-carboxamide

Starting with 1-bromo-2-fluoro-4-(methylsulfanyl)benzene the following intermediates was prepared analogously to the procedures described above.

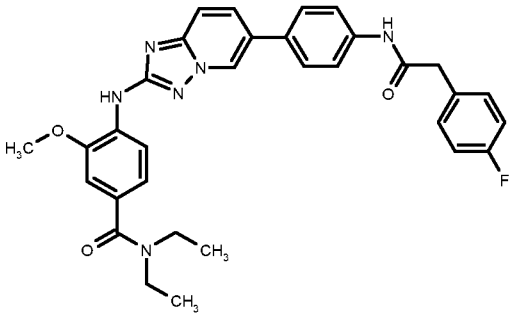
Intermediate	Structure	Name
Int15.20		4-bromo-3-fluorophenyl methyl sulfone

EXAMPLES

Compounds of the present invention

Example01.1

***N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide**



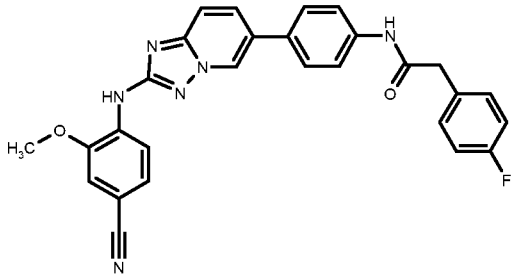
To a stirred suspension of **Int3.4** (150 mg) in toluene (3.5 mL) and NMP (0.5 mL) was added 4-bromo-*N*,*N*-diethyl-3-methoxybenzamide (237 mg), Pd_2dba_3 (19 mg) and rac-BINAP (26 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred at r.t. for 5 minutes. Caesium carbonate (405 mg) was added, the flask was twice degased and backfilled with argon and the mixture was heated to reflux for 20 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica gel chromatography gave a solid that was titurated with cyclohexane to give 27 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 6H), 3.33 (br. s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.91 - 7.00 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

Starting with Intermediate **Int3.4**, the Examples **Example01.2** to **Example01.5** were prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.1.**

Example01.2

***N*-(4-{2-[(4-cyano-2-methoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide**

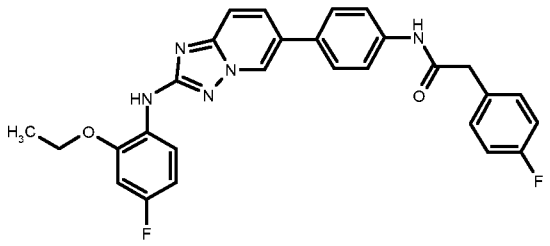


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-methoxybenzonitrile

Example01.3

***N*-(4-{2-[(2-ethoxy-4-fluorophenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide**

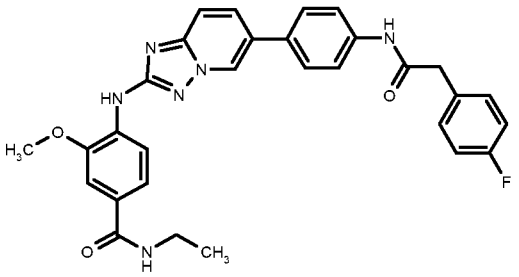


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.76 (td, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 1-bromo-2-ethoxy-4-fluorobenzene

Example01.4

***N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide**

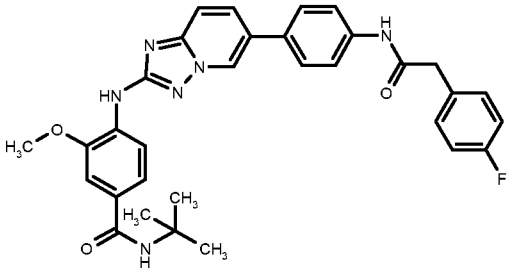


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.35 (m, 3H), 9.11 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; commercial 4-bromo-*N*-ethyl-3-methoxybenzamide

Example01.5

***N-tert*-butyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide**

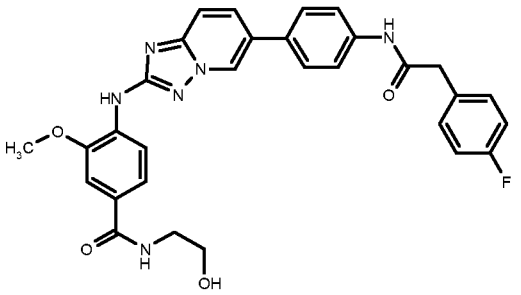


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 - 8.39 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; commercial 4-bromo-*N*-*tert*-butyl-3-methoxybenzamide

Example01.6

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide



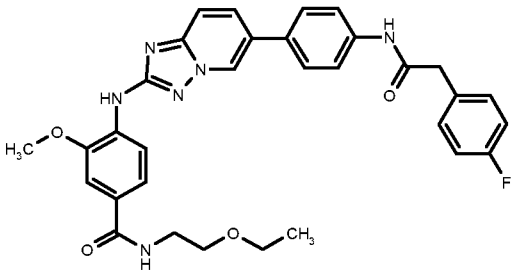
To a stirred suspension of **Int3.4** (100 mg) in toluene (4.0 mL) and NMP (0.4 mL) in a sealed tube was added **Int10.3** (114 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (23 mg), X-Phos (13 mg), and powdered potassium phosphate (294 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (100:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with warm ethanol to give 40 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.41 - 3.54 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.37 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting with Intermediate **Int3.4**, the Examples **Example01.7** to **Example01.11** were prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.6.**

Example01.7

***N*-(2-ethoxyethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide**

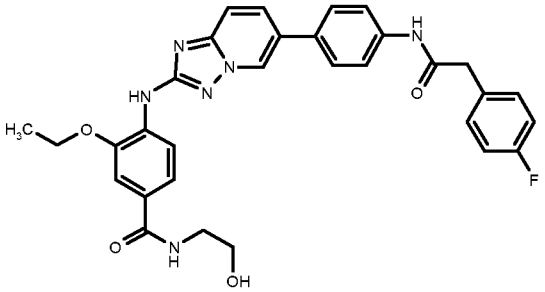


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 3.34 - 3.50 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.23 - 8.34 (m, 2H), 8.39 (t, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-*N*-(2-ethoxyethyl)-3-methoxybenzamide **(Int10.6)**

Example01.8

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide

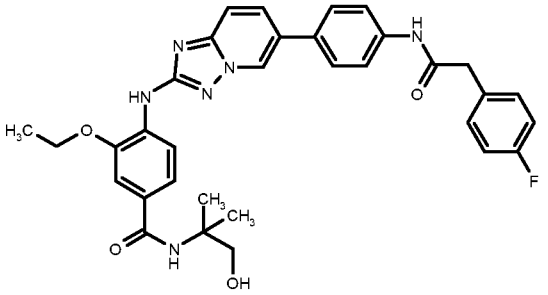


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (t, 3H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.70 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 - 8.36 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxyethyl)-benzamide **(Int11.5)**

Example01.9

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide

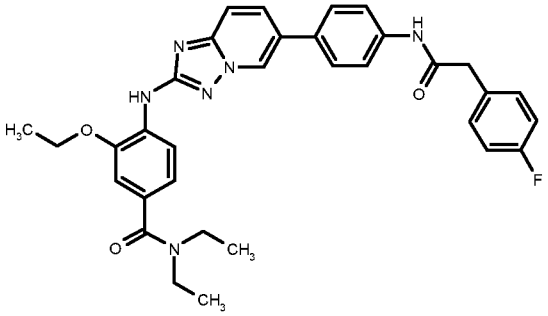


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.50 (m, 5H), 7.58 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide (**Int11.7**)

Example01.10

3-ethoxy-*N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide

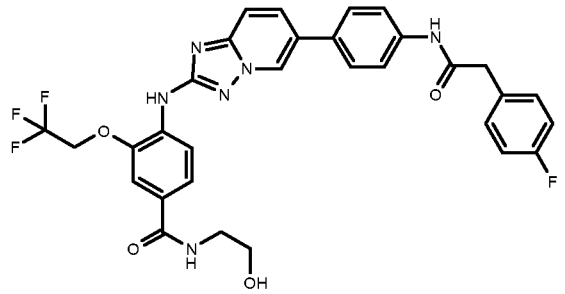


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6, detected signals): δ [ppm]= 1.09 (t, 6H), 1.39 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*,*N*-diethyl-benzamide (**Int11.8**)

Example01.11

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

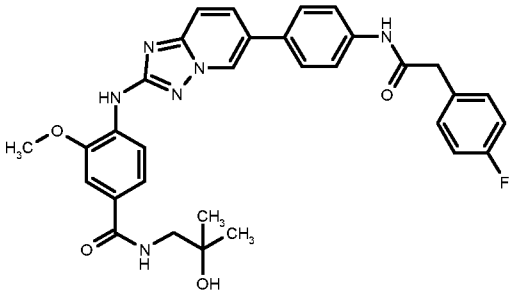


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.25 - 3.37 (m, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.78 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide (**Int12.3**)

Example01.12

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methoxybenzamide



To a stirred suspension of **Int3.4** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (1.0 mL) was added **Int10.4** (167 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg) and X-Phos (13 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (294 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic

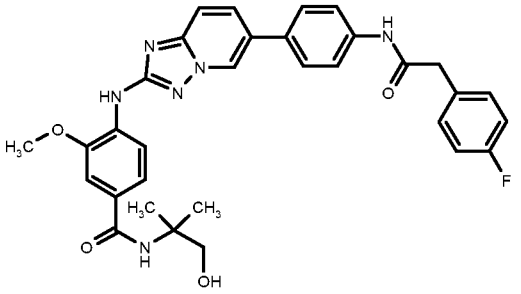
phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from ethanol to give 106 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.23 - 8.39 (m, 2H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).

Starting with Intermediate **Int3.4**, the Examples **Example01.13** to **Example01.18** were prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.12.**

Example01.13

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methoxy-benzamide

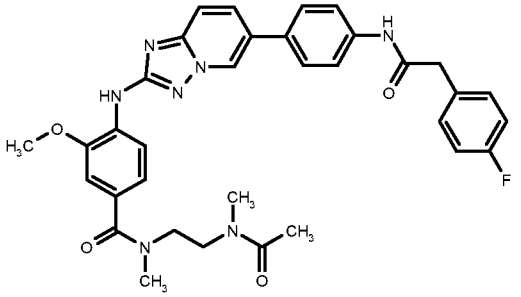


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.93 (t, 1H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.49 (m, 5H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 2H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methyl-propan-2-yl)-3-methoxybenzamide (**Int10.5**)

Example01.14

_N_-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-_a_]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-_N_-methyl-benzamide

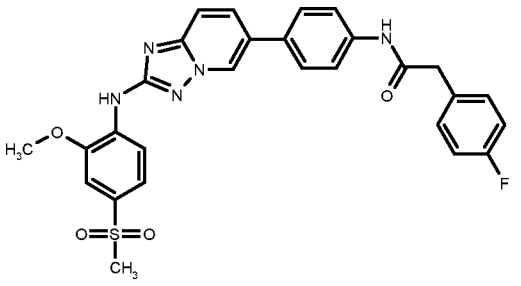


^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.97 (s, 3H), 2.71 - 3.13 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 8.32 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4;** _N_-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-bromo-3-methoxy-_N_-methylbenzamide (**Int10.8**)

Example01.15

2-(4-fluorophenyl)-_N_-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-_a_]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide

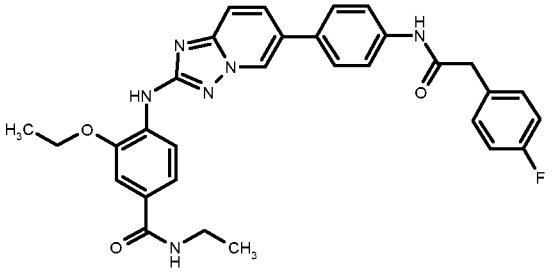


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 1-bromo-2-methoxy-4-(methyl-sulfonyl)benzene (**Int10.11**)

Example01.16

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide

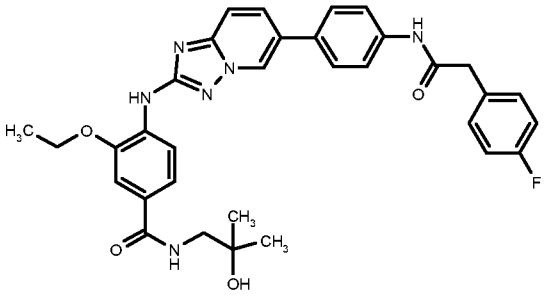


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.21 - 3.27 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethylbenzamide (**Int11.4**)

Example01.17

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide

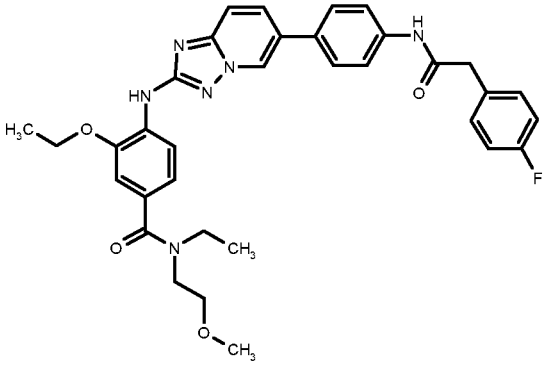


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 9.05 - 9.17 (m, 1H), 10.29 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide (**Int11.6**)

Example01.18

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide

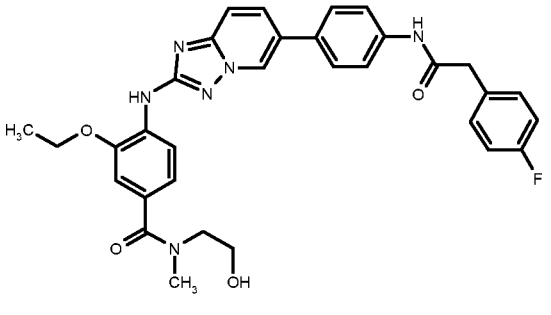


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (br. s., 6H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 6.92 - 7.03 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 - 7.78 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int3.4**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide (**Int11.9**)

Example01.19

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzamide



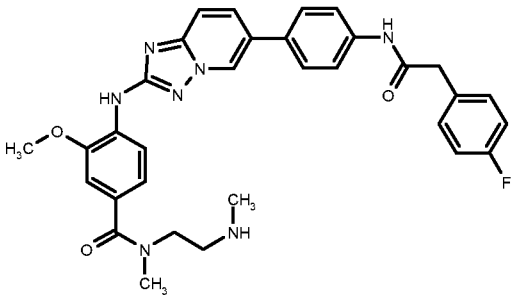
To a stirred suspension of **Int3.4** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.5 mL) was added **Int11.11** (176 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (16 mg) and X-Phos (9 mg) and the flask was twice degased and

backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (294 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 1 h. Further chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (16 mg) and X-Phos (9 mg) was added, the flask was twice degased and backfilled with argon and the mixture was heated to reflux for 2h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate and methanol (10:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Ethanol (5 mL) and 2N hydrochloric acid (1 mL) was added to the residue and the mixture was stirred for 15 minutes. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with diisopropyl ether to give 84 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (t, 3H), 2.95 (br. s., 3H), 3.32 - 3.60 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (br. d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Example01.20

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]-benzamide

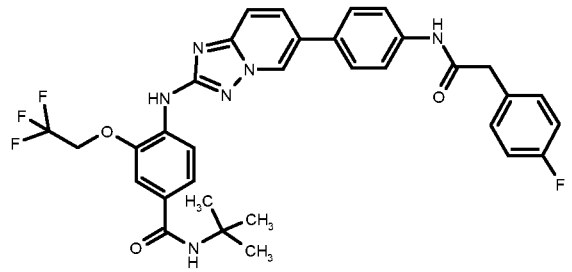


To a stirred suspension of **Intermediate Example Int16.1** (125 mg) in DCM (3 mL) was added TFA (1.5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added until pH 9 was reached. The precipitated solid was collected by filtration. Purification by aminophase-silica-gel chromatography gave 78 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6, detected signals): δ [ppm]= 2.30 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H), 10.05 (s, 1H).

Example01.21

***N-tert*-butyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide**



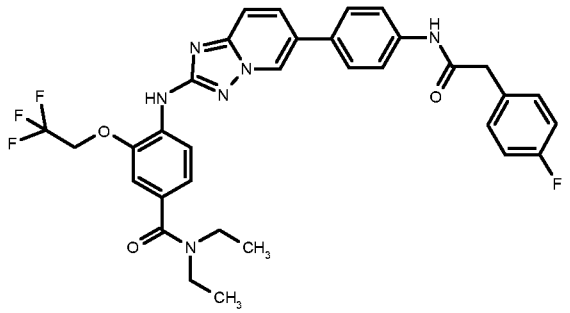
N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (100 mg), *N-tert*-butyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide **Int13.2** (133 mg), chloro(dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine- [2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) (8.8 mg), Brett-Phos (5.9 mg), and sodium *tert*-butoxide (48.6 mg) were pre-mixed, and degassed toluene (2.0 mL) was added. The mixture was heated for 12h to

130 °C, then diluted with ethyl acetate and washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane 5:1) to yield 34 mg (18%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.22

***N,N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide**

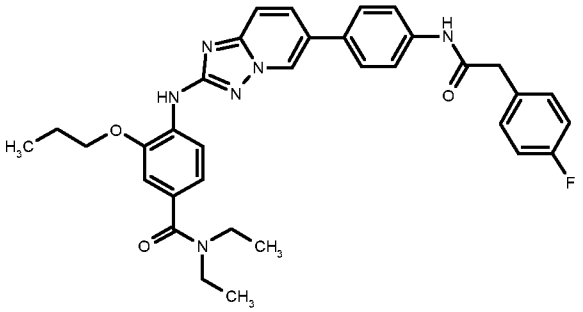


N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (40.5 mg), *N,N*-diethyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide **Int15.2** (54 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) *tert* butyl methylether adduct (3.7 mg), X-Phos (2.1 mg), and sodium *tert*-butoxide (19.7 mg) were premixed, and degassed toluene (1.3 mL) was added. The mixture was heated for 8 h to 130 °C, then diluted with DCM and washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 2:1 to 4:1) to yield 25 mg (35%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), (4H under water), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.21 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Example01.23

***N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-propoxybenzamide**

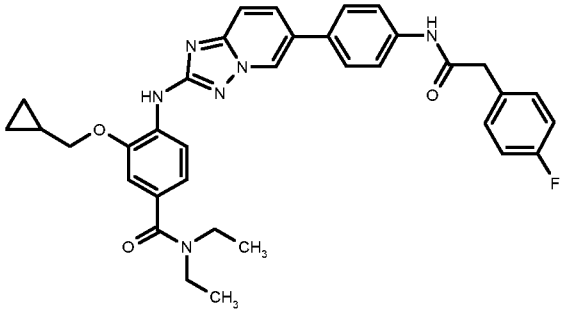


N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (79 mg), *N*,*N*-diethyl-4-iodo-3-propoxybenzamide **Int15.3** (95 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) *tert* butyl methylether adduct (7.2 mg), X-Phos (4.2 mg), and sodium *tert*-butoxide (38.5 mg) were pre-mixed, and degassed toluene (1.6 mL) was added. The mixture was heated for 8 h to 130 °C, then diluted with DCM and washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 2:1 to 8:1) to yield 45 mg (35%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.04 (t, 3H), 1.13 (t, 6H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.24

3-(cyclopropylmethoxy)-*N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]-amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide

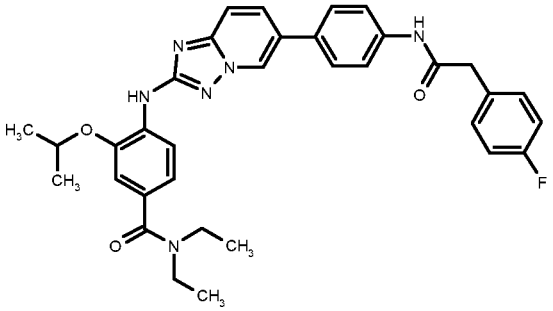


N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (61 mg), 3-(cyclopropylmethoxy)-*N*,*N*-diethyl-4-iodobenzamide **Int15.4** (76 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) *tert* butyl methylether adduct (5.6 mg), X-Phos (3.2 mg), and sodium *tert*-butoxide (29.8 mg) were premixed, and degassed toluene (1.9 mL) was added. The mixture was heated for 8 h to 130 °C, then diluted with satd. sodium carbonate solution and extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 2:1 to 4:1) to yield 30 mg (28%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.39 (q, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 1.12 (t, 6H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 3.31 - 3.39 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H).

Example01.25

***N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-isopropoxybenzamide**

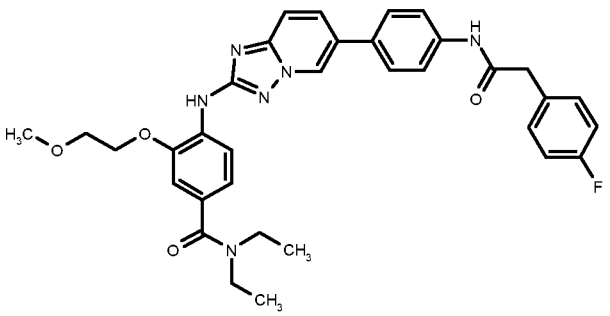


N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (79 mg), *N*,*N*-diethyl-4-iodo-3-isopropoxybenzamide **Int15.5** (95 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) *tert* butyl methylether adduct (7.2 mg), X-Phos (4.2 mg), and sodium *tert*-butoxide (38.5 mg) were pre-mixed, and degassed toluene (1.6 mL) was added. The mixture was heated for 8 h to 130 °C, then diluted with ethyl acetate and washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 2:1 to 8:1) to yield 27 mg (20%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), 1.36 (d, 6H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.26

***N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2-methoxyethoxy)benzamide**

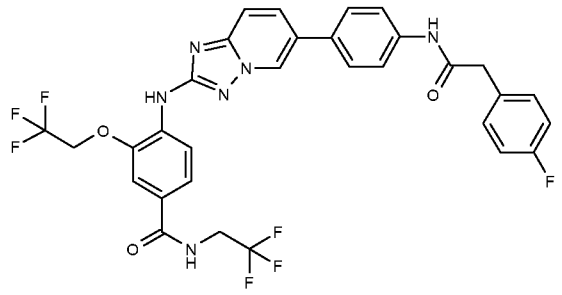


N-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide (**Int3.4**) (60 mg), *N*,*N*-diethyl-4-iodo-3-(2-methoxyethoxy)benzamide **Int15.6** (75 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) *tert* butyl methylether adduct (5.5 mg), X-Phos (3.2 mg), and sodium *tert*-butoxide (29 mg) were pre-mixed, and degassed toluene (0.9 mL) was added. The mixture was heated for 8 h to 130 °C, then diluted with DCM and washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g, eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 2:1 to 1:0) to yield 12 mg (12%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 6H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.74 - 3.78 (m, 2H), 4.22 - 4.26 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 - 9.14 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.27

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-benzamide



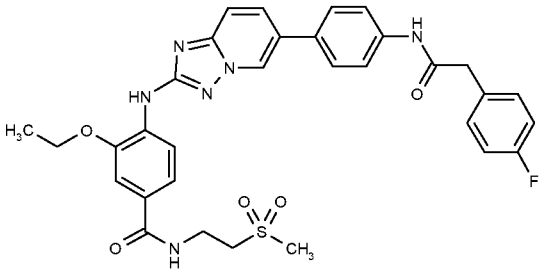
To a stirred suspension of **Int3.4** (85 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.4 mL) was added **Int12.4** (156 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (14 mg) and X-Phos (8 mg) and the flask was twice degased and

backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (250 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 3 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silicagel chromatography gave a solid that was triturated with warm ethanol to give 122 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

Example01.28

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide

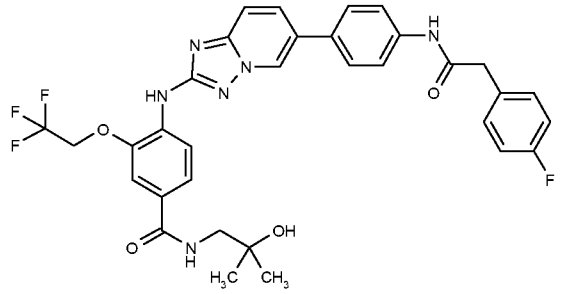


Starting with **Int3.4** and **Int11.12**, **Example01.28** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.60 - 3.74 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

Example01.29

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)benzamide

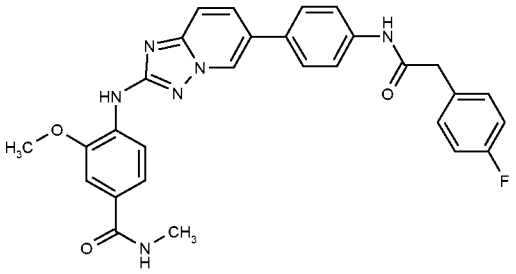


Starting with **Int3.4** and **Int12.6**, **Example01.29** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

Example01.30

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenzamide

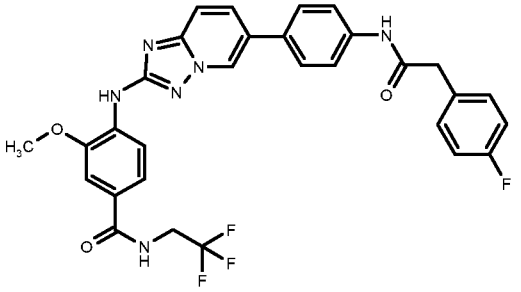


Starting with **Int3.4** and 4-bromo-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, **Example01.30** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.79 (d, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 3H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.31

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

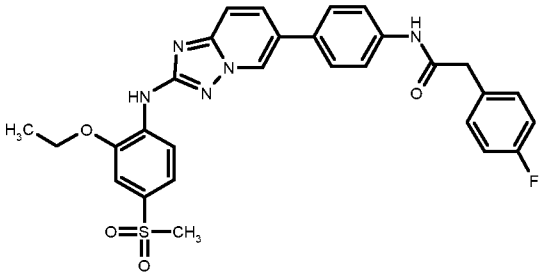


Starting with **Int3.4** and **Int10.12**, **Example01.31** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.70 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.12 - 9.18 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

Example01.32

***N*-[4-(2-{[2-ethoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide**



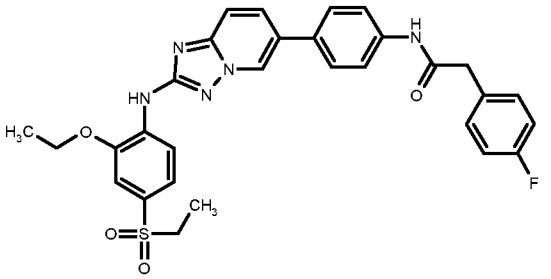
To a stirred suspension of **Int3.4** (200 mg) in toluene (5.0 mL) and NMP (2.5 mL) was added **Int11.15** (232 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (46 mg) and X-Phos (27 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (587 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. The reaction

mixture was filtered through an aminophase-silica-gel column and the solvent was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with warm DCM to give 150 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 9.10 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

Example01.33

***N*-[4-(2-{[2-ethoxy-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide**



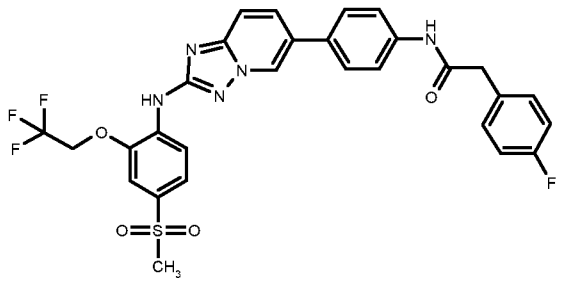
To a stirred suspension of **Int3.4** (100 mg) in toluene (2.5 mL) and NMP (1.4 mL) was added **Int11.17** (122 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg) and X-Phos (13 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (293 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 35 minutes. The reaction mixture was filtered through an aminophase-silica-gel column and the solvent was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with warm DCM to give 68 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.47 (dd,

1H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 - 8.55 (m, 2H), 9.11 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

Example01.34

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide

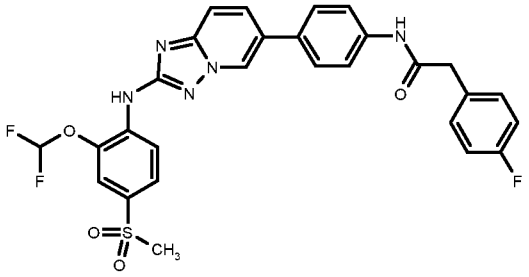


To a stirred suspension of **Int3.4** (500 mg) in toluene (15 mL) and NMP (5 mL) in a sealed tube was added **Int12.9** (600 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (114 mg), X-Phos (67 mg), and powdered potassium phosphate (1.03 g). The tube was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 120°C with an oil bath for 16 h. The solvent was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with ethanol to give 600 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 7H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.27 (s, 1H).

Example01.35

***N*-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide**

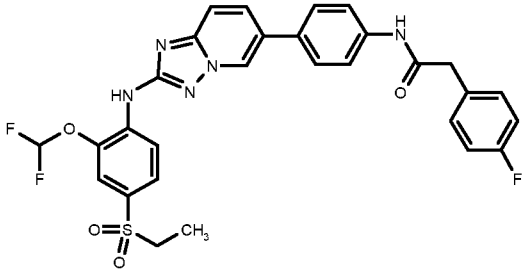


Starting with **Int3.4** and **Int17.3**, **Example01.35** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (40 0MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.82 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.13 - 9.16 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example01.36

***N*-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide**

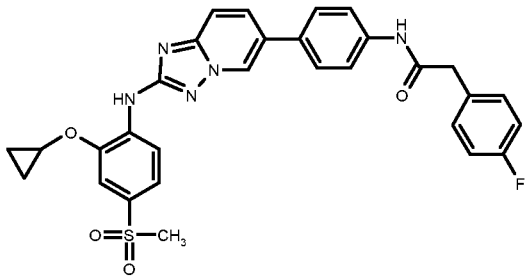


Starting with **Int3.4** and **Int17.5**, **Example01.36** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Example01.37

***N*-[4-(2-{[2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide**

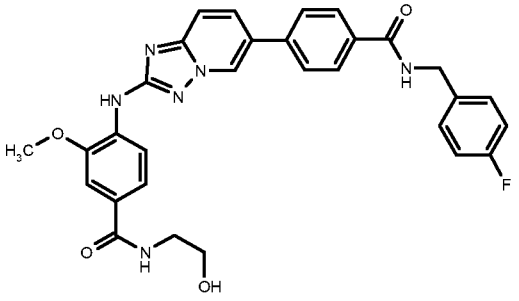


To a stirred suspension of **Int3.4** (98 mg) in toluene (2.5 mL) and NMP (1.4 mL) was added **Int18.3** (118 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (22 mg) and X-Phos (13 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (288 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 85° C with an oil bath for for 35 minutes. The reaction mixture was filtered through an aminophase-silica-gel column and the solvent was removed in vaccuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with warm DCM to give 65 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.72 - 0.94 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.03 - 4.14 (m, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

Example02.1

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide



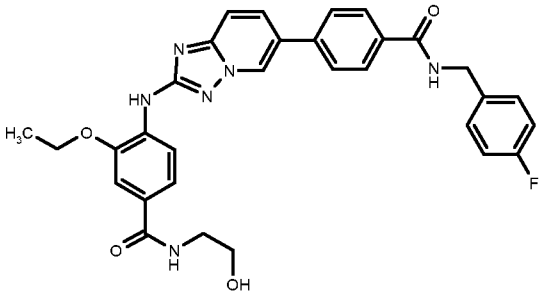
To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (4.0 mL) and NMP (1.0 mL) in a sealed tube was added **Int10.3** (114 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (23 mg), X-Phos (13 mg), and powdered potassium phosphate (294 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. A mixture of DCM and methanol (100:1) added, solids were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with warm ethanol to give 70 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 - 8.05 (m, 5H), 8.22 - 8.40 (m, 3H), 9.11 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).

Starting with Intermediate **Int5.2**, the Examples **Example02.2** to **Example02.4** were prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.1.**

Example02.2

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide



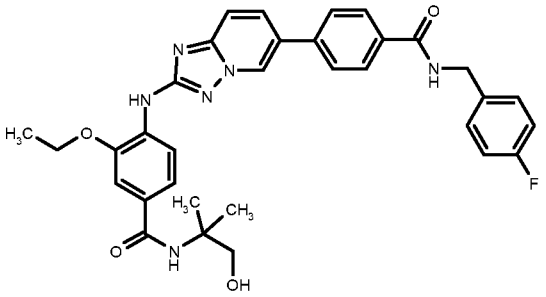
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30

- 7.38 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.88 - 8.04 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.2**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxy-ethyl)benzamide (**Int11.5**)

Example02.3

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide

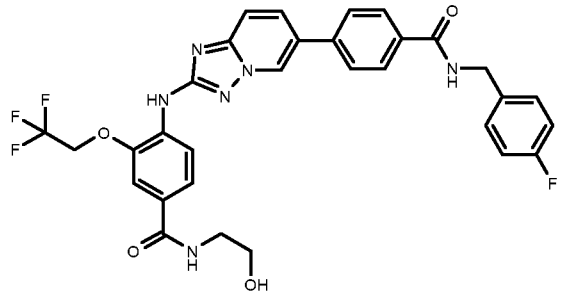


^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.28 - 7.51 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (d, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.2**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide (**Int11.7**)

Example02.4

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide



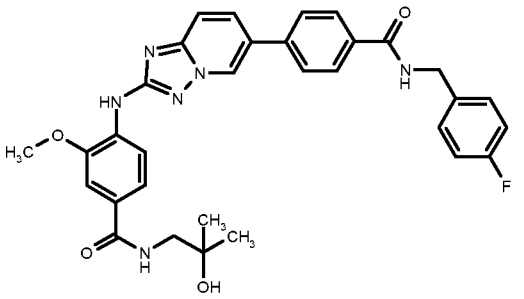
^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.29 - 3.36 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.29 - 7.40

(m, 2H), 7.56 - 7.74 (m, 3H), 7.85 - 8.07 (m, 5H), 8.24 - 8.39 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.24 - 9.33 (m, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.2**; 4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide (**Int12.3**)

Example02.5

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methoxybenzamide



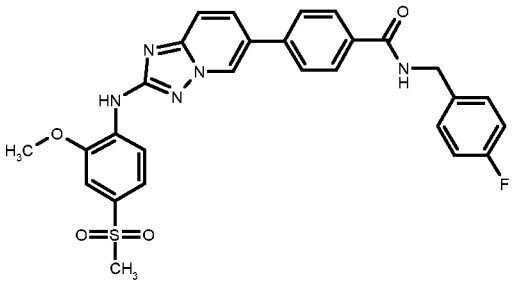
To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (1.5 mL) was added **Int10.4** (167 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (23 mg) and X-Phos (13 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (294 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from ethyl acetate to give 72 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 5H), 8.16 (t, 1H), 8.26 - 8.39 (m, 2H), 9.07 - 9.17 (m, 1H), 9.27 (d, 1H).

Starting with Intermediate **Int5.2**, the Examples **Example02.6** to **Example02.7** were prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.5.**

Example02.6

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

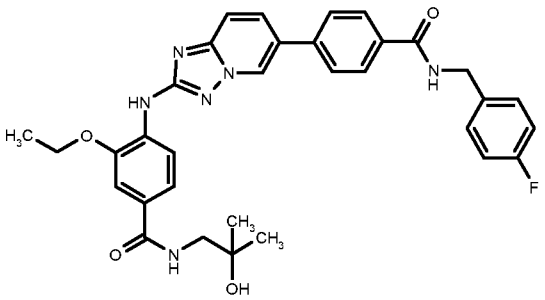


^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 4H), 8.03 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.25 - 9.32 (m, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.2**; 1-bromo-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)benzene (**Int10.11**)

Example02.7

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide



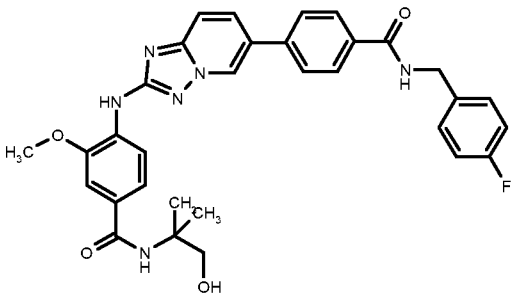
^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.48 - 7.57

(m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.06 (m, 5H), 8.14 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.2**; 4-bromo-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide (**Int11.6**)

Example02.8

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methoxybenzamide

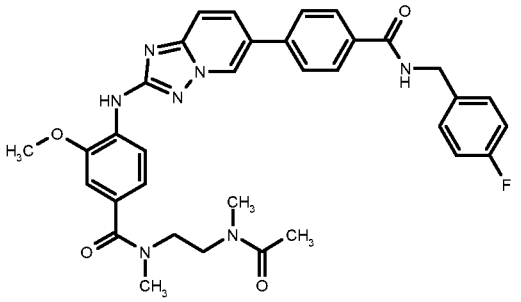


To a stirred suspension of **Int5.2** (250 mg) in toluene (6.5 mL) and NMP (3.0 mL) was added **Int10.5** (314 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (57 mg) and X-Phos (34 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (734 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography followed by silica gel chromatography gave 210 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.28 (br. s., 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (dd, 1H).

Example02.9

***N*-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methyl-benzamide**

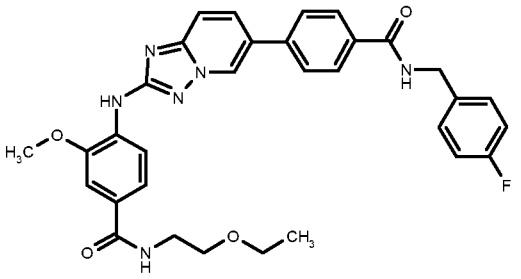


Starting with Intermediate **Int5.2** and *N*-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-bromo-3-methoxy-*N*-methylbenzamide (**Int10.8**), **Example02.9** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.8.**

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.97 (s, 3H), 2.72 - 3.15 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96 - 8.06 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example02.10

***N*-(2-ethoxyethyl)-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide**



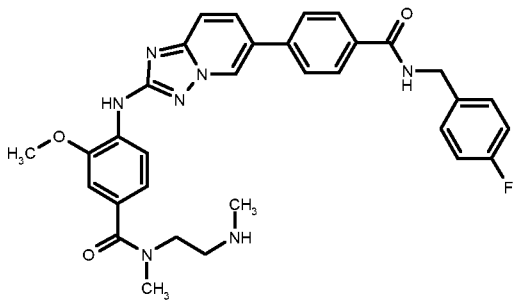
To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.3 mL) in a sealed tube was added **Int10.6** (125 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (23 mg), X-Phos (13 mg), and sodium *tert*-butoxide (133 mg). The flask was twice degased

and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with a mixture of DCM and methanol (100:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with warm ethanol to give 70 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 3.34 - 3.50 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.29 - 8.35 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

Example02.11

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]benzamide

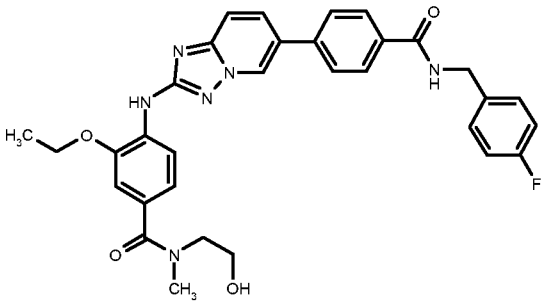


To a stirred suspension of **Intermediate Example Int16.2** (65 mg) in DCM (1 mL) was added TFA (0.5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added until pH 9 was reached. The precipitated solid was collected by filtration. Purification by aminophase-silica-gel chromatography gave 38 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6, detected signals): δ [ppm]= 2.30 (s, 3H), 2.69 - 2.76 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.04 - 7.18 (m, 4H), 7.41 (dd, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96 - 8.06 (m, 4H), 8.31 (d, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example02.12

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzamide

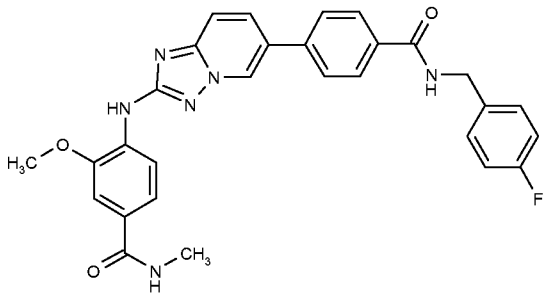


To a stirred suspension of **Int5.2** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (1.3 mL) was added **Int11.11** (176 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (16 mg) and X-Phos (9 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (294 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 1 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate and methanol (10:1). The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Ethanol (5 mL) and 2N hydrochloric acid (1 mL) was added to the residue and the mixture was stirred for 15 minutes. A half-saturated solution of sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with diisopropyl ether to give 27 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (t, 3H), 2.96 (br. s., 3H), 3.32 - 3.63 (m, 4H), 4.13 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

Example02.13

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide



To a stirred suspension of **Int5.2** (90 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.4 mL) was added 4-bromo-3-methoxy-*N*-methylbenzamide (104 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (14 mg) and X-Phos (8 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Powdered potassium phosphate (254 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 3 h.

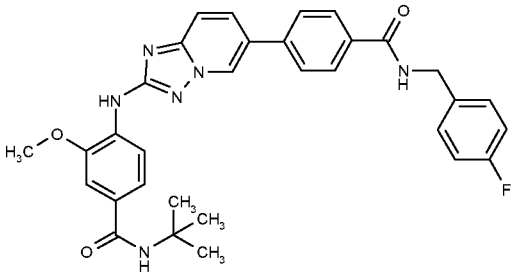
Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum.

Silicagel chromatography gave a solid that was triturated with warm ethanol to give 95 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.80 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.27 - 8.38 (m, 3H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

Example02.14

***N-tert*-butyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide**

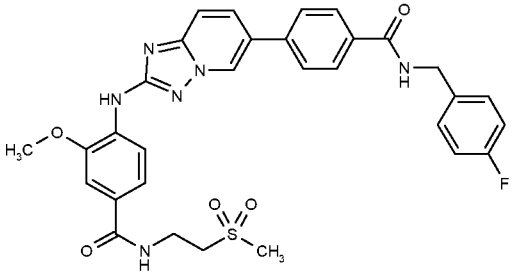


Starting with **Int5.2** and 4-bromo-*N*-*tert*-butyl-3-methoxybenzamide, **Example02.14** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.29 - 8.35 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Example02.15

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide

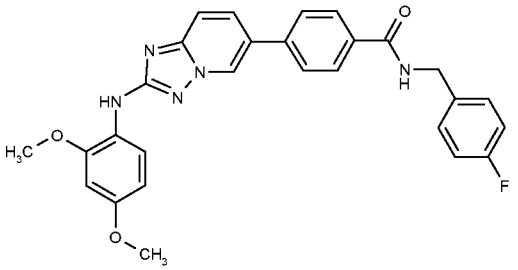


Starting with **Int5.2** and **Int10.13**, **Example02.15** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

Example02.16

4-{2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide

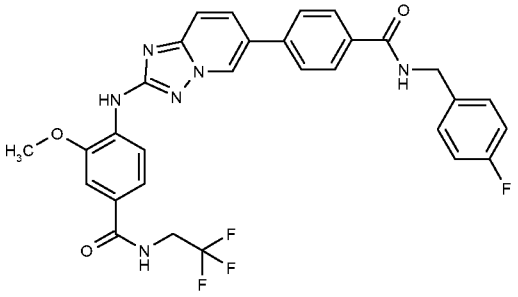


Starting with **Int5.2** and 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene, **Example02.16** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13**.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 3H), 7.93 - 8.03 (m, 4H), 9.14 (t, 1H), 9.21 (d, 1H).

Example02.17

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

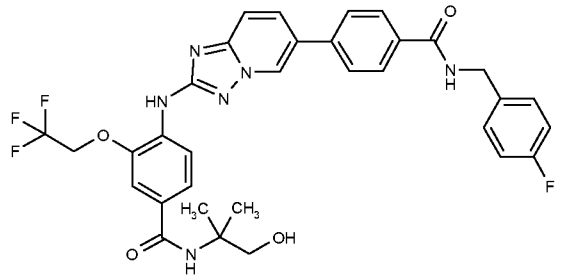


Starting with **Int5.2** and **Int10.12**, **Example02.17** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.96 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

Example02.18

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide

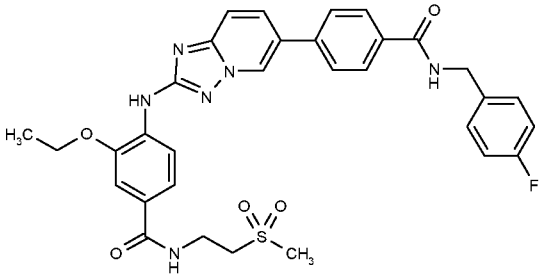


Starting with **Int5.2** and **Int12.5**, **Example02.18** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 3H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Example02.19

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide

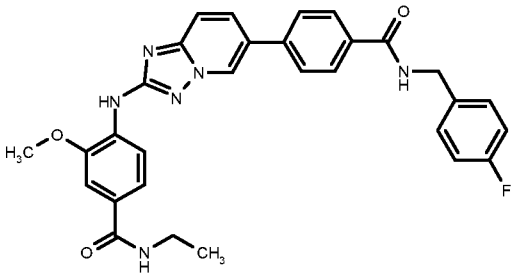


Starting with **Int5.2** and **Int11.12**, **Example02.19** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 2H), 7.96 - 8.05 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Example02.20

***N*-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide**

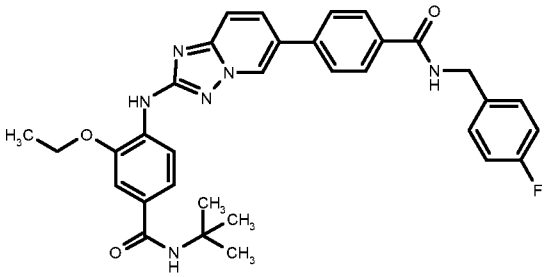


Starting with **Int5.2** and 4-bromo-*N*-ethyl-3-methoxy-benzamide, **Example013.21** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.10 (t, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 7.98 (d, 3H), 8.29 - 8.35 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

Example02.21

***N-tert*-butyl-3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]benzamide**

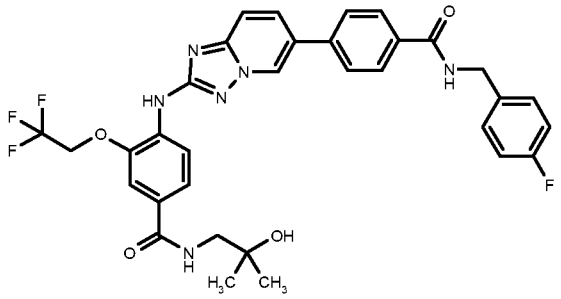


Starting with **Int5.2** and **Int11.3, Example02.21** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (s, 1H).

Example02.22

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

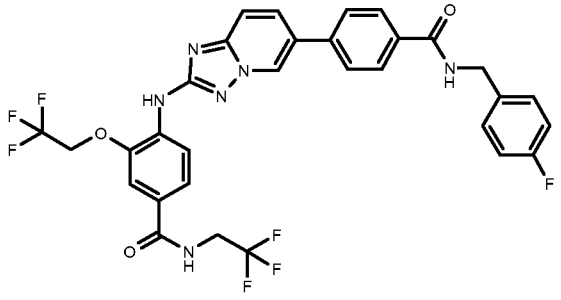


Starting with **Int5.2** and **Int12.6, Example02.22** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (s, 6H), 3.28 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.63 - 7.78 (m, 3H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.19 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

Example02.23

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide

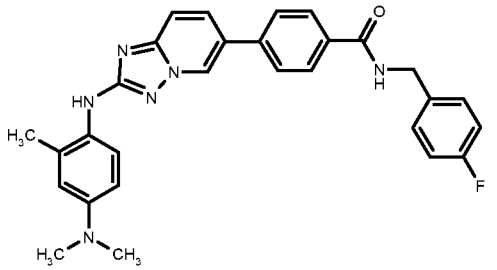


Starting with **Int5.2** and **Int12.4, Example02.23** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.67 - 7.78 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.38 - 8.46 (m, 2H), 8.94 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.29 - 9.35 (m, 1H).

Example02.24

4-(2-{[4-(dimethylamino)-2-methylphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide

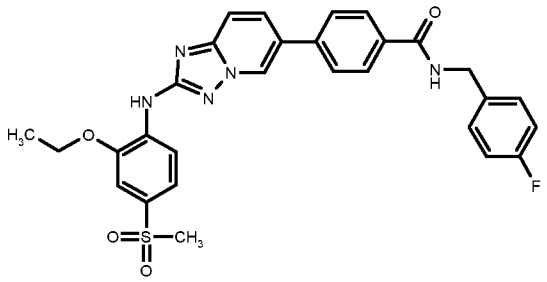


Starting with **Int5.2** and 4-bromo-*N*,*N*,3-trimethylaniline, **Example02.24** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 4.48 (d, 2H), 6.53 - 6.64 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 3H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.12 (t, 1H).

Example02.25

4-(2-{[2-ethoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide

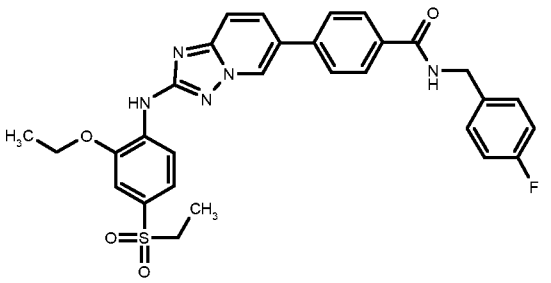


Starting with **Int5.2** and **Int11.15, Example02.25** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.32.**

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.44 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.49 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Example02.26

4-(2-{[2-ethoxy-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide

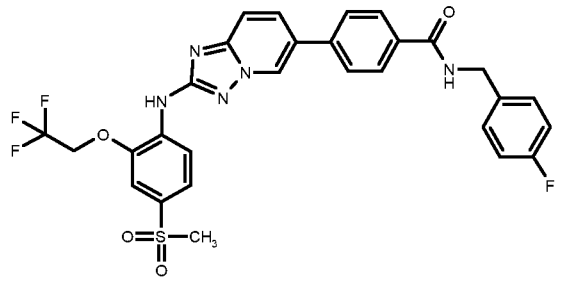


Starting with **Int5.2** and **Int11.17, Example02.26** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.33.**

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85 - 8.08 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

Example02.27

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

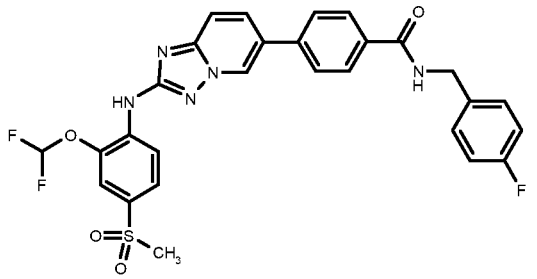


Starting with **Int5.2** and **Int12.9, Example02.27** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.32.**

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.85 - 8.09 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

Example02.28

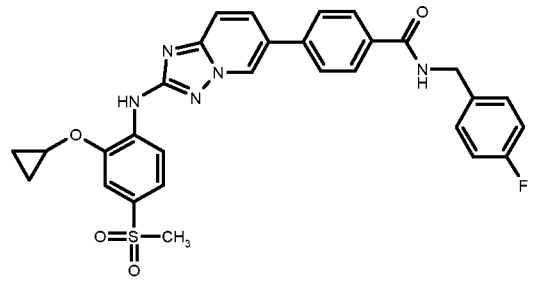
4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide



Starting with **Int5.2** and **Int17.3**, **Example02.28** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.27**. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.23 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.33 (m, 1H), 9.51 (s, 1H).

Example02.29

4-(2-{[2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide



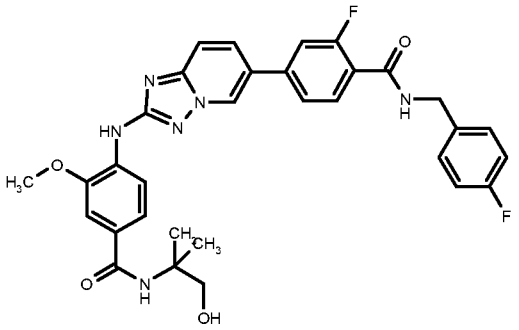
Starting with **Int5.2** and **Int18.3, Example02.29** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.37.**

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.83 - 0.96 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 4.13 (tt, 1H), 4.50 (d, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.73

(d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 - 8.05 (m, 4H), 8.07 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

Example03.1

2-fluoro-*N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-benzamide

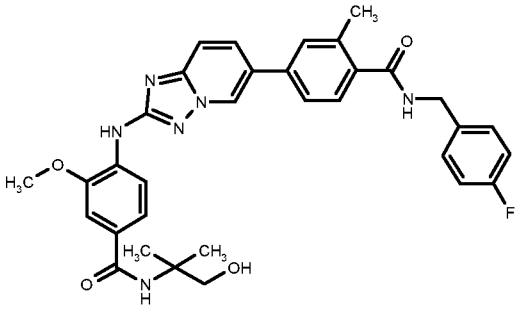


To a stirred suspension of **Int6.2** (100 mg) in toluene (4.0 mL) and NMP (1.0 mL) in a sealed tube was added **Int10.5** (119 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (22 mg), X-Phos (13 mg), and powdered potassium phosphate (280 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. A mixture of DCM and methanol (100:1) added, solids were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with ethyl acetate to give 40 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.30 - 7.51 (m, 5H), 7.63 - 7.75 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.24 - 8.37 (m, 2H), 8.85 - 8.96 (m, 1H), 9.32 (d, 1H).

Example04.1

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-2-methylbenzamide**

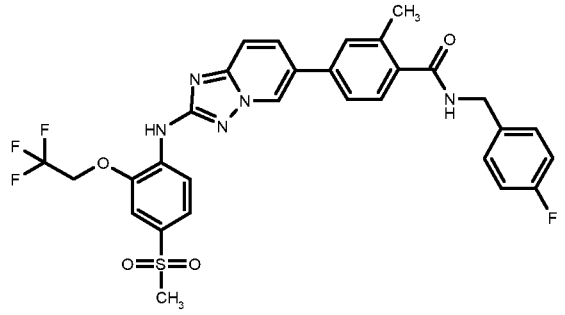


To a stirred suspension of **Int7.2** (100 mg) in toluene (4.0 mL) and NMP (1.0 mL) in a sealed tube was added **Int10.5** (120 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (22 mg), X-Phos (13 mg), and powdered potassium phosphate (282 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. A mixture of DCM and methanol (100:1) added, solids were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave 45 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.89 - 4.97 (m, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.31 - 7.50 (m, 6H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.23 - 8.35 (m, 2H), 8.85 (t, 1H), 9.19 (dd, 1H).

Example04.2

***N*-(4-fluorobenzyl)-2-methyl-4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

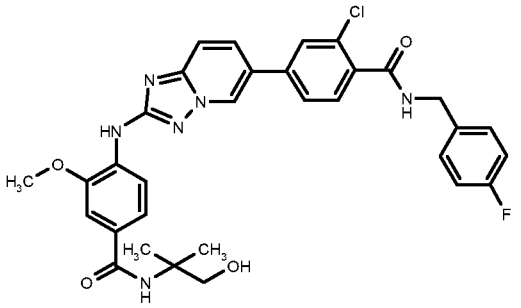


Starting with **Int7.2** and **Int12.9**, **Example04.2** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example04.1.**

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 9.22 (dd, 1H).

Example05.1

2-chloro-*N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-benzamide



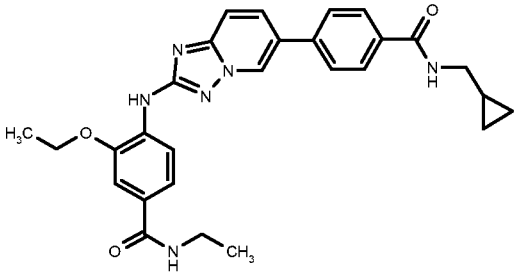
To a stirred suspension of **Int8.2** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (0.3 mL) in a sealed tube was added **Int10.5** (115 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (221 mg), X-Phos (12 mg), and powdered potassium phosphate (268 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 100°C with an oil bath for 3 h. A mixture of DCM and methanol (100:1) added, solids were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography followed by preparative reverse phase HPLC gave a solid that

was recrystallized from DCM and diisopropyl ether to give 35 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.94 - 8.04 (m, 2H), 8.25 - 8.35 (m, 2H), 9.02 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Example06.1

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-ethylbenzamide

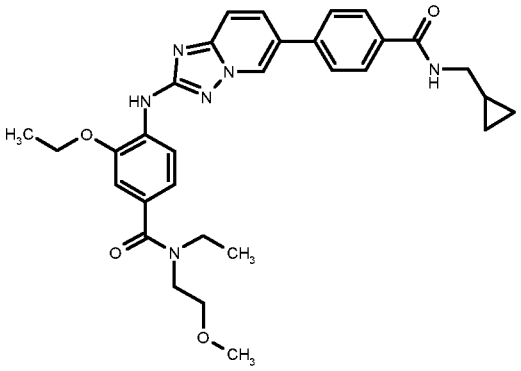


To a stirred suspension of **Int5.4** (1500 mg) in toluene (44.0 mL) and NMP (9.0 mL) was added 4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethylbenzamide (**Int11.4**) (1762 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-amino-ethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (242 mg) and X-Phos (140 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred at r.t. for 5 minutes. Sodium *tert*-butoxide (2.35 g) was added, the flask was twice degased and backfilled with argon and the mixture was heated to reflux for 2 h. Water was added and the precipitated solid was isolated by filtration. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was triturated with DCM to give 2.2 g of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.16 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.95 - 1.05 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Example06.2

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide

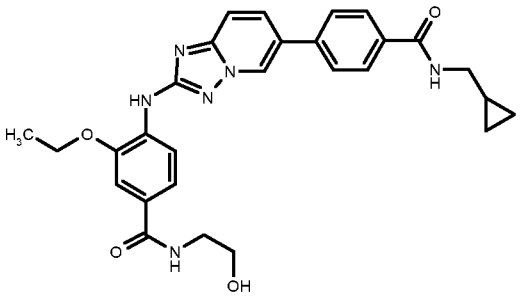


To a stirred suspension of **Int5.4** (96 mg) in toluene (3.0 mL) was 4-bromo-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide (**Int11.9**) (206 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)-phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (13 mg) and X-Phos (8 mg) and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was stirred for 5 minutes at r.t.. Sodium *tert*-butoxide (150 mg) was added and the flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Silica-gel chromatography followed by Aminophase-silica gel chromatography gave a solid that was triturated with a mixture of ethyl acetate and hexane to give 62 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.17 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.47 (m, 2H), 0.92 - 1.14 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 - 3.58 (m, 6H), 4.13 (q, 2H), 6.93 - 7.05 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

Example06.3

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide

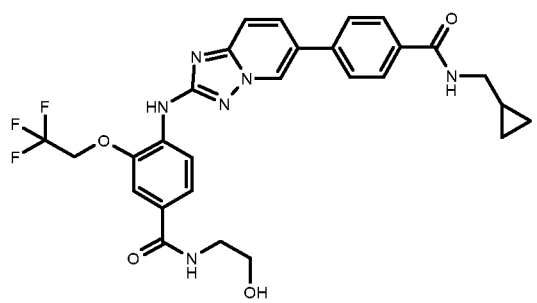


To a stirred suspension of **Int5.4** (80 mg) in toluene (4.0 mL) and NMP (1.0 mL) in a sealed tube was added **Int11.5** (112 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butylether adduct (22 mg), X-Phos (13 mg), and powdered potassium phosphate (276 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to 130°C with an oil bath for 2 h. A mixture of DCM and methanol (100:1) added, solids were removed by filtration and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was titurated with warm ethanol to give 75 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.18 - 0.24 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.69 - 4.74 (m, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 4H), 8.01 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Example06.4

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide



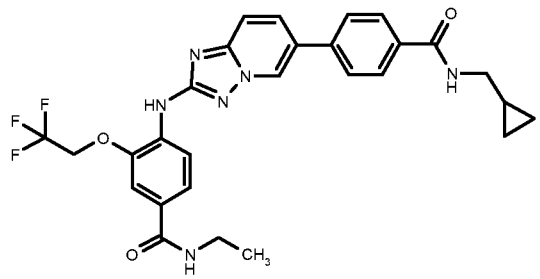
Starting with Intermediate **Int5.4** and ; 4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide (**Int12.3**); **Example06.4** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example06.3.**

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.17 - 0.24 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.96 - 1.07 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.70 - 4.78 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.58 - 7.73 (m, 3H), 7.87 - 7.98 (m, 4H), 8.02 (dd, 1H), 8.26 - 8.37 (m, 3H), 8.63 (t, 1H), 9.29 (dd, 1H).

Starting materials: Intermediate **Int5.4**; 4-bromo-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide (**Int12.3**)

Example06.5

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide

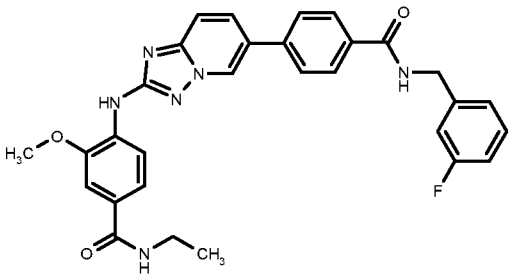


4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(cyclopropylmethyl)benzamide **Int5.4** (100 mg, 76% purity), *N*-ethyl-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide **Int14.2** (111 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) (18 mg), X-Phos (12 mg), and sodium *tert*-butoxide (43.4 mg) were pre-mixed, and degassed toluene (1.5 mL) was added. The mixture was heated for 6h to 130 °C. Subsequently, DCM was added, and the mixture was washed with satd. aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/ cyclohexane gradient 4:1 to 8:1). The product was titurated with DCM/tert butyl methylether/pentane and collected by suction filtration to yield 30 mg (21%) of the title compound.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.22 - 0.28 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.66 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

Example07.1

***N*-ethyl-4-[(6-{4-[(3-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide**

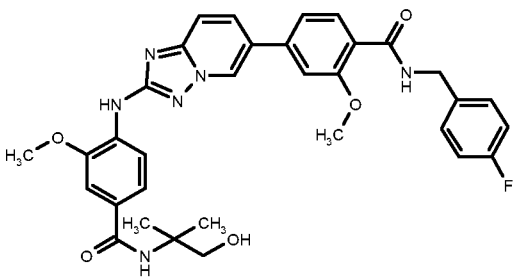


Starting with **Int5.8** and 4-bromo-*N*-ethyl-3-methoxy-benzamide, **Example07.1** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example02.13.**

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.14 (t, 3H), 3.25 - 3.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 3H), 9.19 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

Example08.1

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-2-methoxybenz-amide**

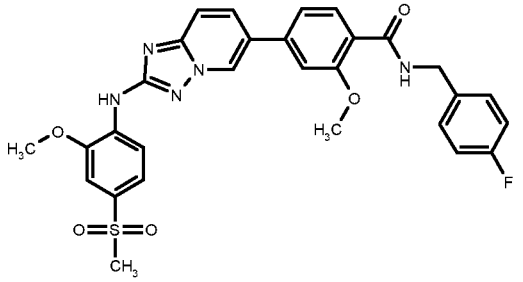


To a stirred suspension of **Int9.2** (100 mg) in toluene (3.0 mL) and NMP (1.0 mL) was added **Int10.5** (115 mg), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] palladium(II) methyl-*tert*-butyl-ether adduct (21 mg) and X-Phos (12 mg) and powdered potassium phosphate (271 mg). The flask was twice degased and backfilled with argon. The mixture was heated to reflux for 3 h. The solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography followed by preparative reverse phase HPLC gave 200 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.04 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.54 (m, 7H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.33 (s, 1H).

Example09.1

***N*-(4-fluorobenzyl)-2-methoxy-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

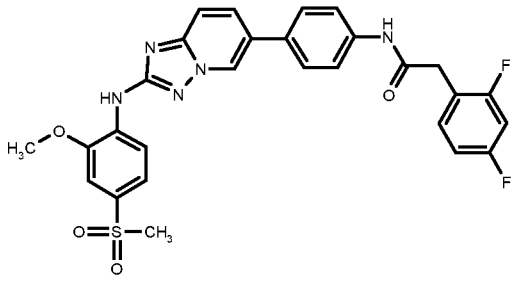


Starting with **Int9.2** and **Int10.11, Example09.1** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.32.**

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.35 (d, 1H).

Example10.1

2-(2,4-difluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide

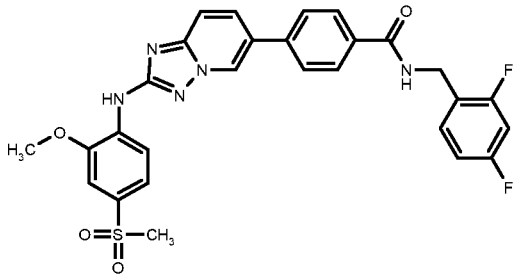


Starting with **Int3.6** and **Int10.11, Example10.1** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example01.32.**

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 - 7.79 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example11.1

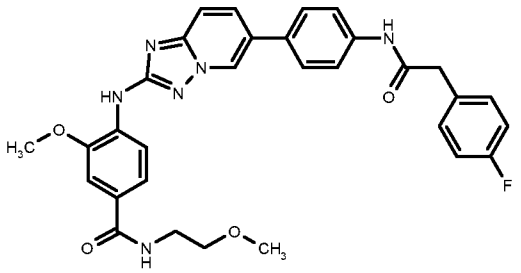
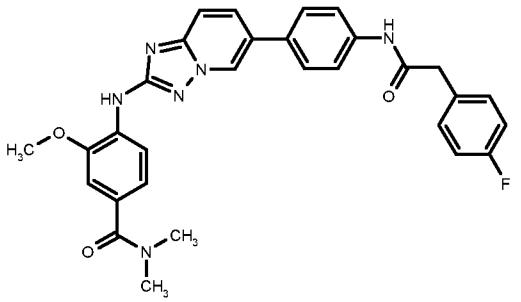
***N*-(2,4-difluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

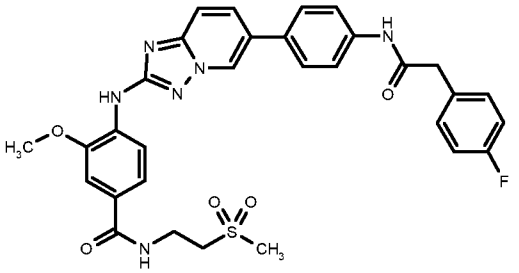
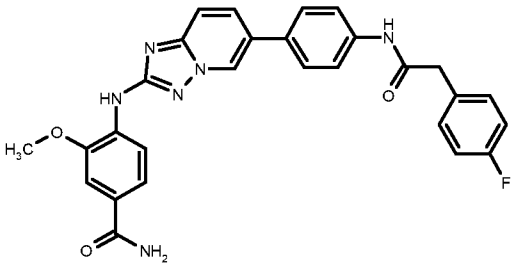


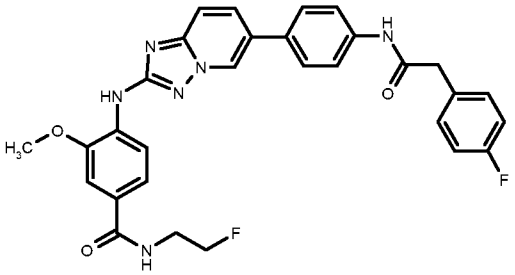
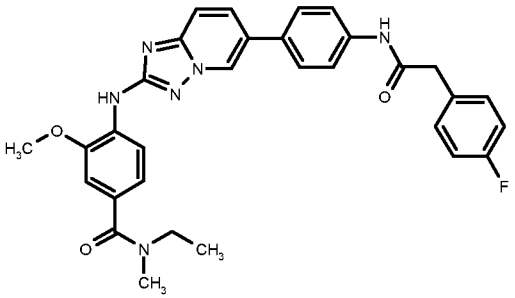
Starting with **Int5.7** and **Int10.11, Example11.1** was prepared analogously to the procedure for the preparation of **Example1.27.**

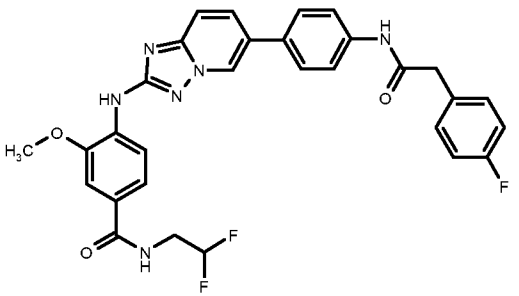
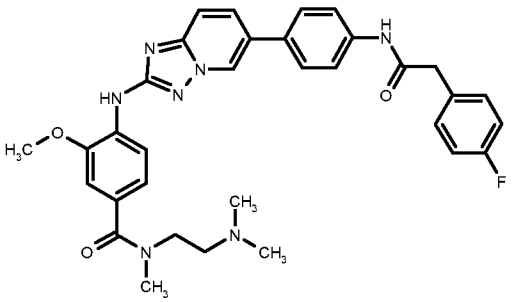
^{1}H-NMR (400M Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

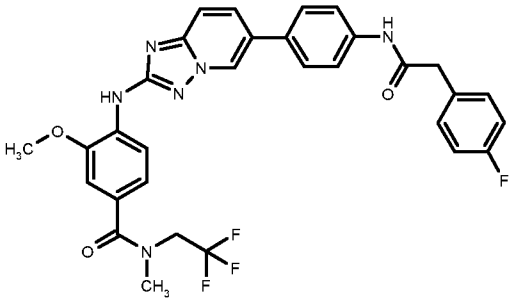
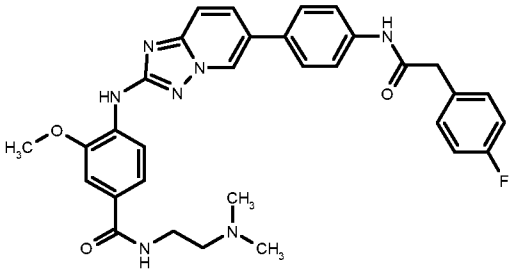
The following Examples wer prepared analogously to the procedures described above:

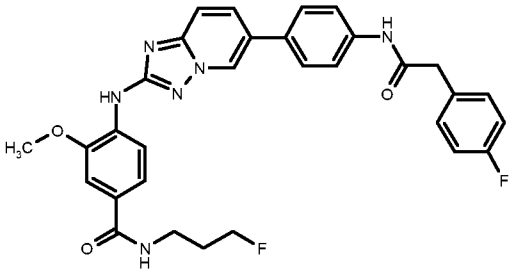
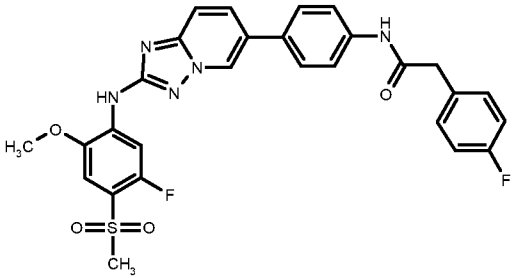
Example No	Name	1H NMR	Strukture	MW
Example 12.01	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.53 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		568.6
Example 12.02	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*,*N*-dimethylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.99 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		538.6

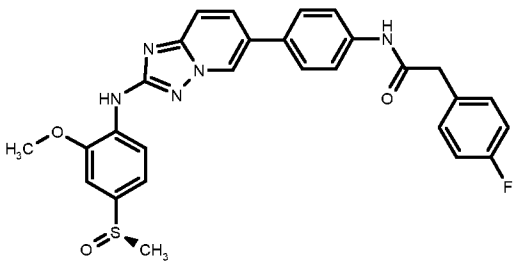
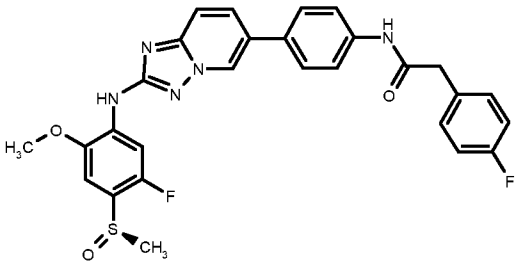
Example 12.03	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.63 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		616.7
Example 12.04	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.88 (br. s., 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		510.5

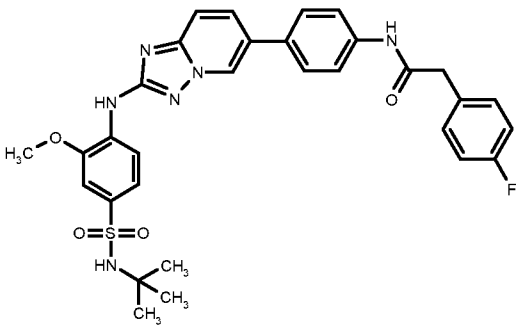
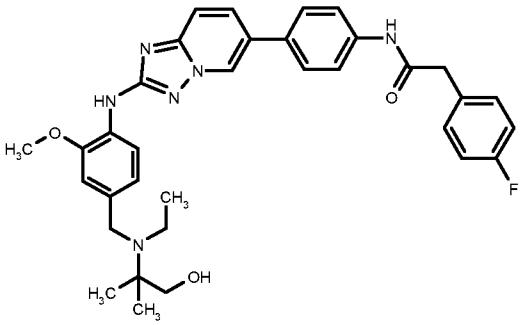
Example 12.05	*N*-(2-fluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]-amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.29 - 8.40 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		556.6
Example 12.06	*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenz-amide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 - 3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).		552.6

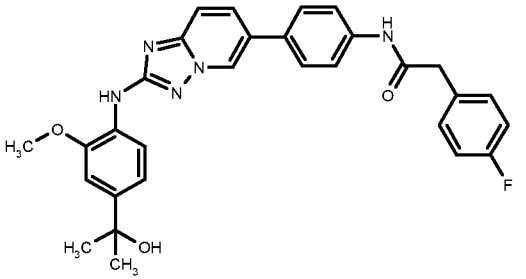
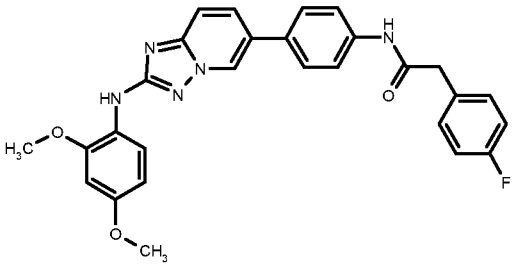
Example 12.07	*N*-(2,2-difluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenz-amide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.68 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.95 - 6.30 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.50 - 7.62 (m, 2H), 7.65 - 7.80 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		574.6
Example 12.08	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.90 - 2.33 (m, 6H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.91 - 3.04 (m, 3H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (q, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		595.7

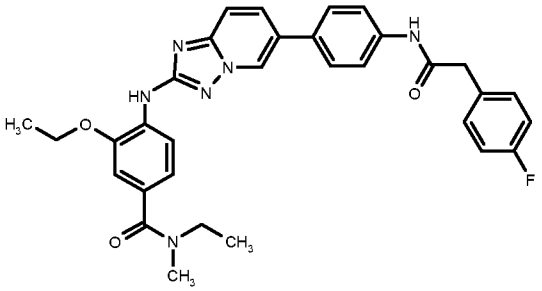
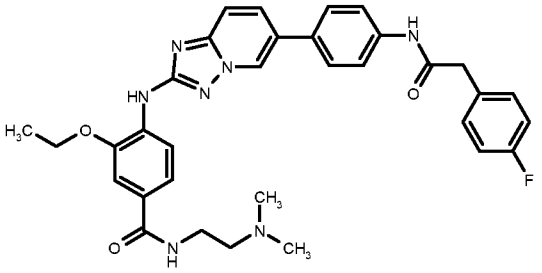
Example 12.09	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.11 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.26 - 4.40 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.07 - 9.16 (m, 1H), 10.30 (s, 1H).		606.6
Example 12.10	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.23 (s, 6H), 2.46 qt, 2H), 3.35 - 3.41 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.32 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		581.6

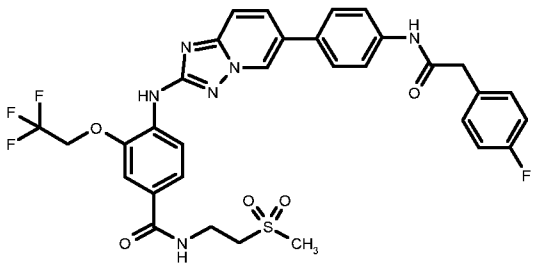
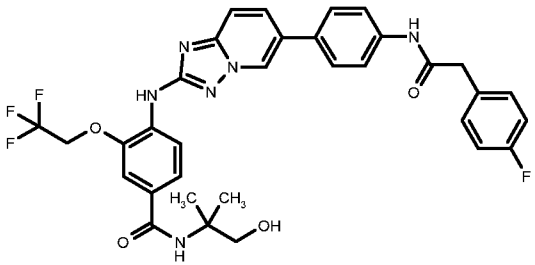
Example 12.11	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(3-fluoro-propyl)-3-methoxybenz-amide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		570.6
Example 12.12	*N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)acetamide	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.21 - 3.27 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.63 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		563.6

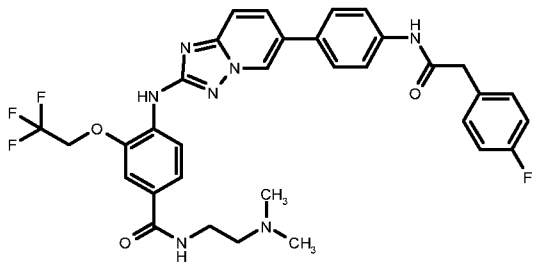
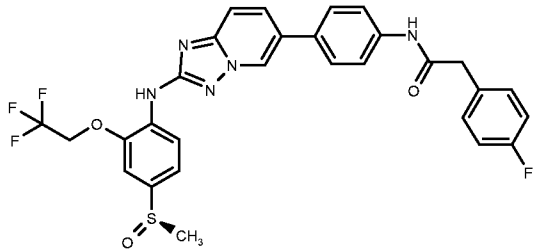
Example 12.13	2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.40 (m, 4H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		529.6
Example 12.14	*N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.79 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		547.6

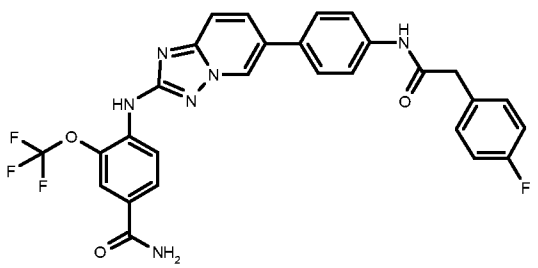
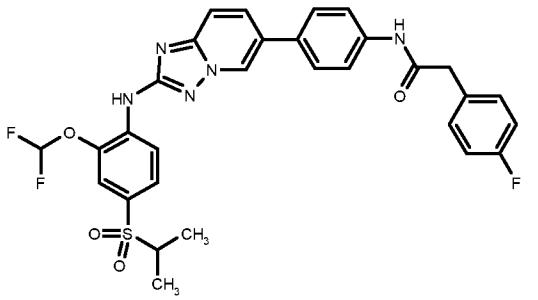
Example 12.15	*N*-[4-(2-{[4-(*tert*-butylsulfamoyl)-2-methoxyphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.14 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 7.29 - 7.48 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 4H), 7.89 - 7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		602.7
Example 12.16	*N*-(4-{2-[(4-{[ethyl(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]methyl}-2-methoxyphenyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.82 (t, 3H), 1.01 (br. s., 6H), 2.60 (br. s., 2H), 3.27 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 - 7.76 (m, 4H), 7.79 - 7.92 (m, 2H), 8.06 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		596.7

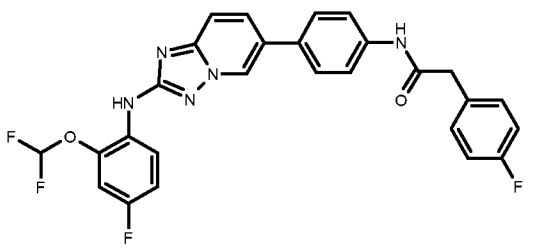
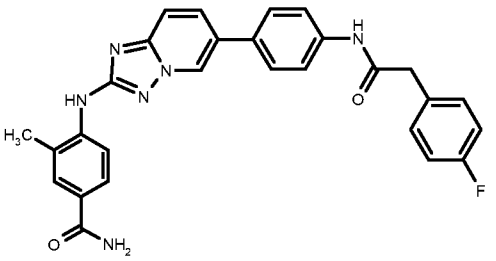
Example 12.17	2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.61 - 3.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).		525.6
Example 12.18	*N*-(4-{2-[(2,4-dimethoxy-phenyl)amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		497.5

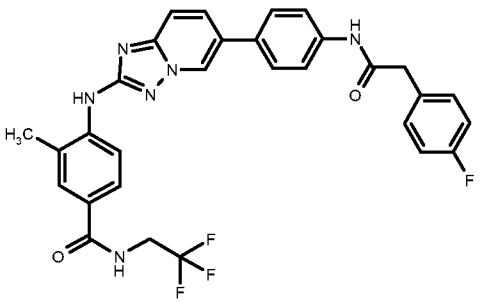
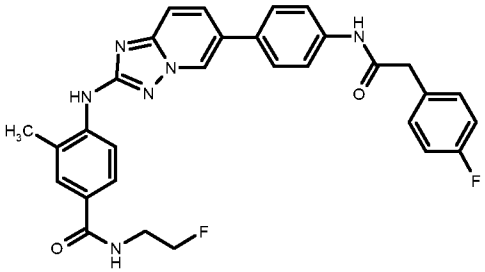
Example 12.19	3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]-amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-methyl-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.35 - 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		566.6
Example 12.20	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.11 - 9.16 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).		595.7

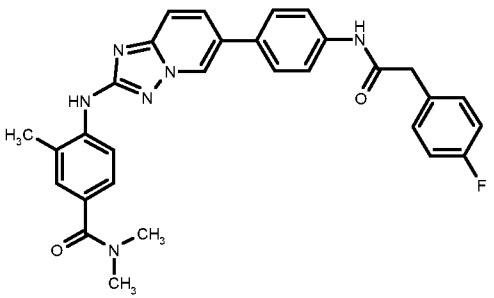
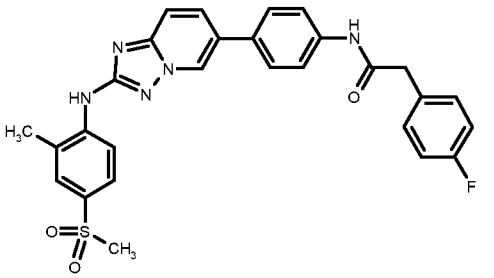
Example 12.21	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-[2-(methyl-sulfonyl)ethyl]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.63 - 3.76 (m, 4H), 4.92 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 - 7.79 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		684.7
Example 12.22	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.89 - 5.01 (m, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		650.6

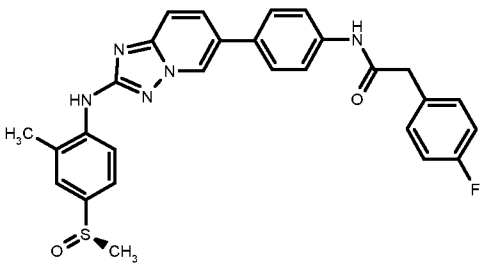
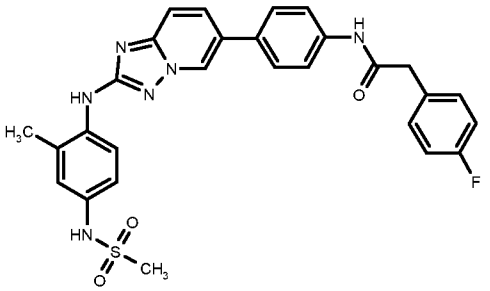
Example 12.23	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.58 - 7.84 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		649.6
Example 12.24	2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(methylsulfinyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		597.6

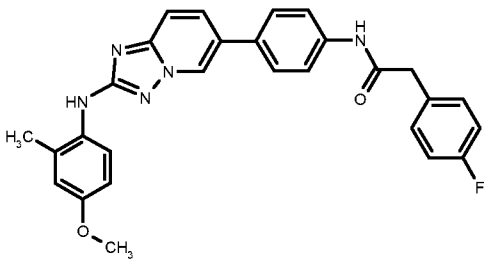
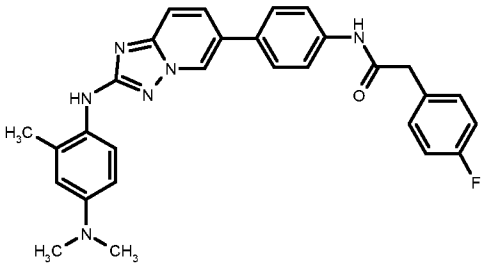
Example 12.25	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(trifluoro-methoxy)benzamide	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.83 (br. s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 8.48 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		564.5
Example 12.26	*N*-[4-(2-{[2-(difluoro-methoxy)-4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).		609.6

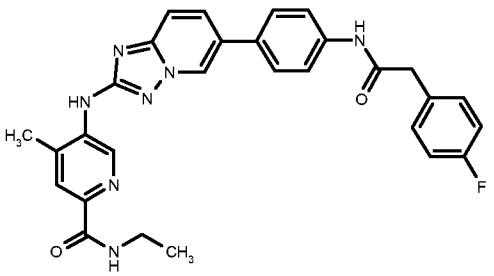
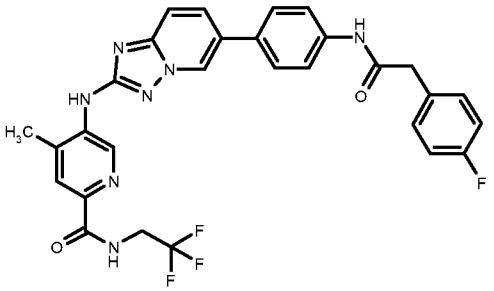
Example 12.27	*N*-[4-(2-{[2-(difluoro-methoxy)-4-fluorophenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.67 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 4H), 7.20 (1H, t), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		521.5
Example 12.28	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methyl-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.12 - 7.23 (m, 3H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		494.5

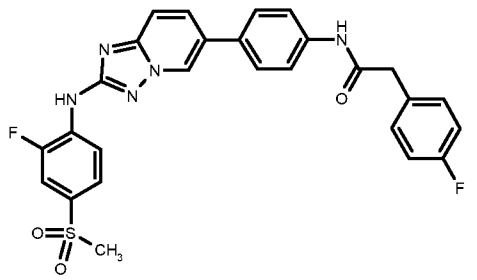
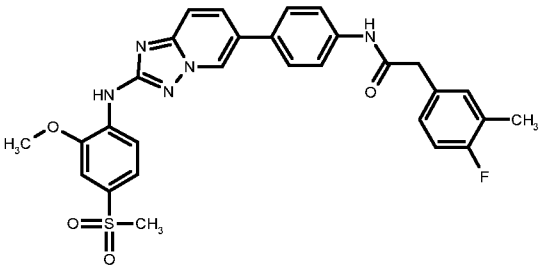
Example 12.29	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.38 (s, 3H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 6H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.88 (t, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		576.6
Example 12.30	*N*-(2-fluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]-amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methyl-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H), 3.52 (q, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).		540.6

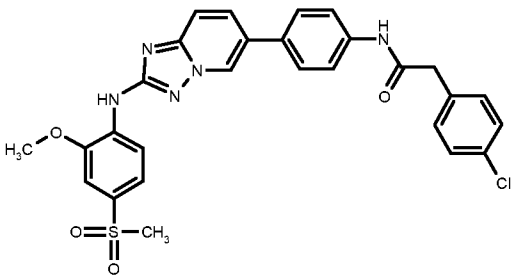
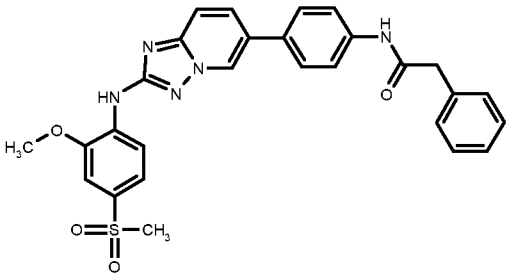
Example 12.31	4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)-acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*,*N*,3-trimethyl-benzamide	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): d [ppm]= 2.31 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95 - 9.07 (m, 1H), 10.25 (s, 1H).		522.6
Example 12.32	2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methyl-4-(methyl-sulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.82 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		529.6

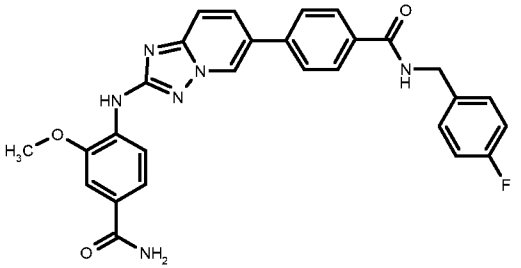
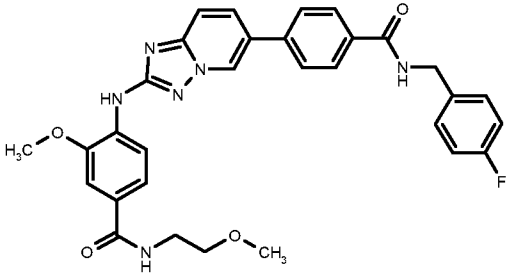
Example 12.33	2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methyl-4-(methyl-sulfinyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.19 - 8.26 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		513.6
Example 12.34	2-(4-fluorophenyl)-*N*-{4-[2-({2-methyl-4-[(methyl-sulfonyl)amino]phenyl}-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]phenyl}-acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (br. s., 1H), 10.28 (s, 1H).		544.6

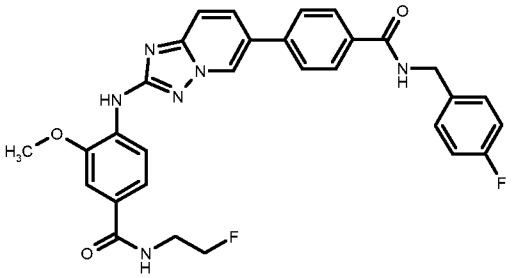
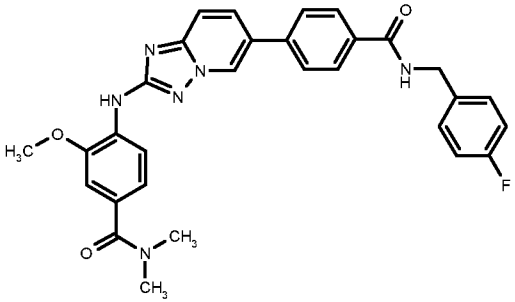
Example 12.35	2-(4-fluorophenyl)-*N*-(4-{2-[(4-methoxy-2-methyl-phenyl)amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-phenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.24 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		481.5
Example 12.36	*N*-[4-(2-{[4-(dimethylamino)-2-methylphenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 6.53 - 6.63 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.80 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		494.6

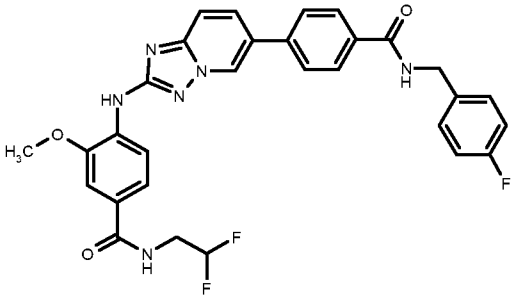
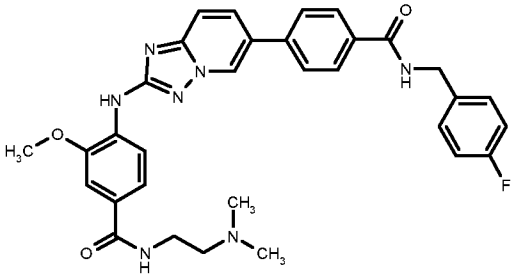
Example 12.37	*N*-ethyl-5-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-4-methylpyridine-2-carboxamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.09 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.19 - 3.35 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).		523.6
Example 12.38	5-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-4-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-pyridine-2-carboxamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.94 - 4.15 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 4H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 9.02 - 9.12 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		577.5

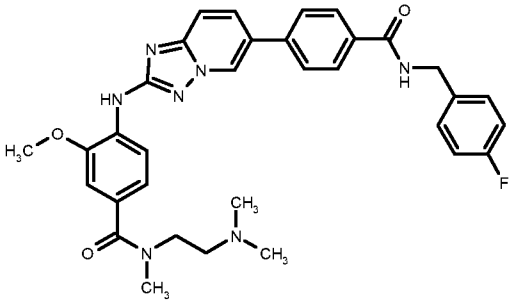
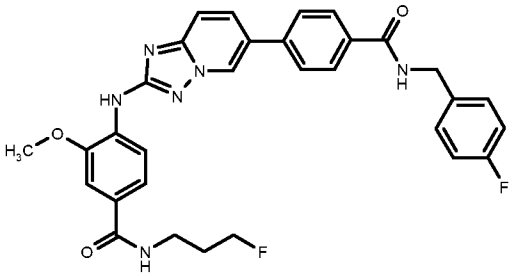
Example 12.39	*N*-[4-(2-{[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.69 - 7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		533.6
Example 12.40	2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-acetamide	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.22 (d, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).		559.6

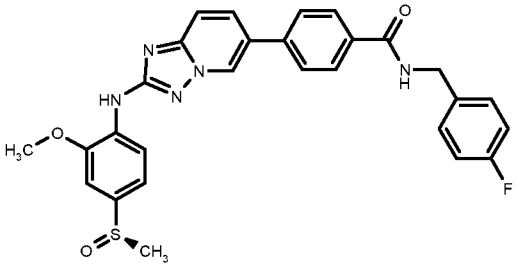
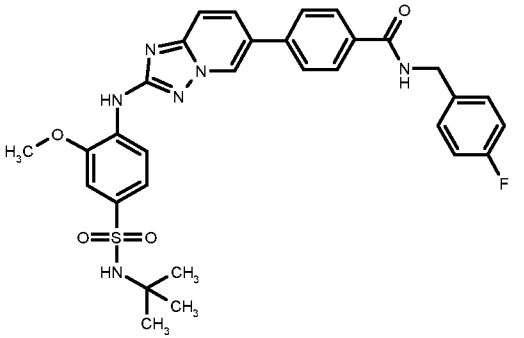
Example 12.41	2-(4-chlorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methyl-sulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 - 7.80 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		562.0
Example 12.42	*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-phenylacetamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.17 - 7.35 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		527.6

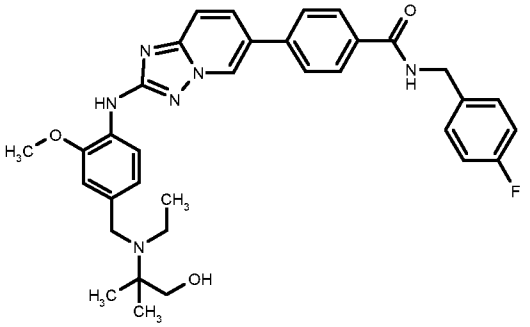
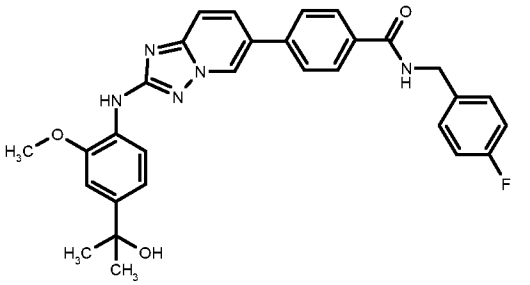
Example 12.43	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 6H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 9.15 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		510.5
Example 12.44	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.51 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 2H), 8.43 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		568.6

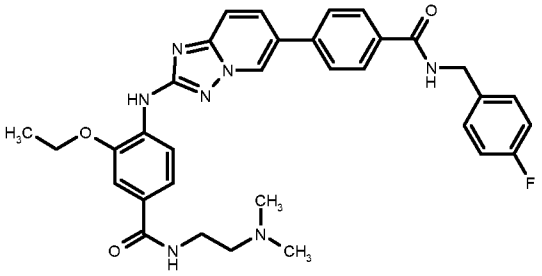
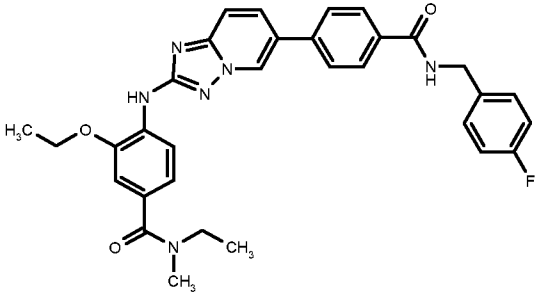
Example 12.45	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methoxybenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.49 - 3.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 8.11 (m, 3H), 8.32 - 8.44 (m, 2H), 8.54 - 8.68 (m, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		556.6
Example 12.46	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*,*N*-dimethylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.99 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.07 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 - 9.31 (m, 1H).		538.6

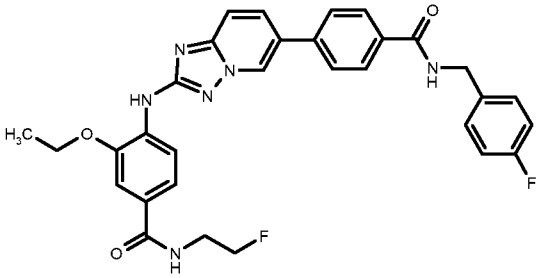
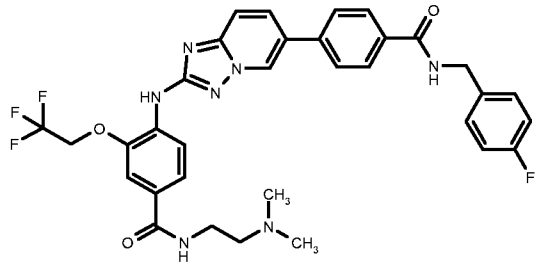
Example 12.47	*N*-(2,2-difluoroethyl)-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.60 - 3.76 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 5.96 - 6.29 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		574.6
Example 12.48	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.29 (s, 6H), 2.52 - 2.58 (m, 5H), 3.41 (q, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.40 (m, 3H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		581.6

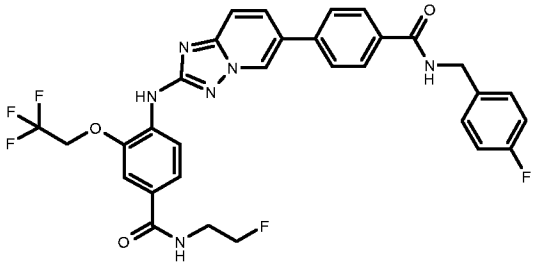
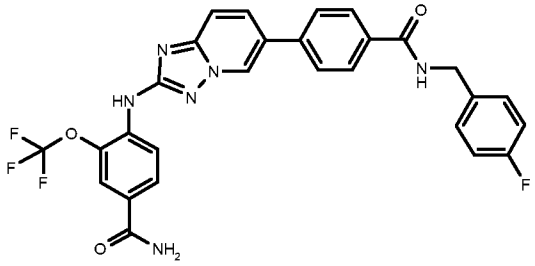
Example 12.49	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.87 - 2.31 (m, 6H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 8.06 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		595.7
Example 12.50	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(3-fluoropropyl)-3-methoxybenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.84 - 2.01 (m, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 - 4.53 (m, 3H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.32 - 8.37 (m, 2H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).		570.6

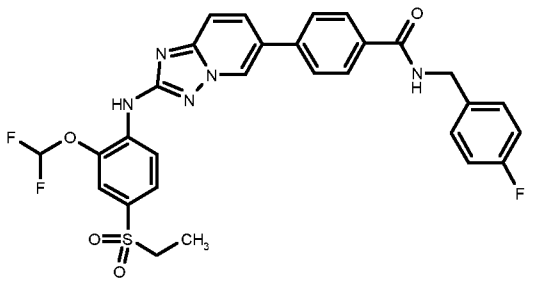
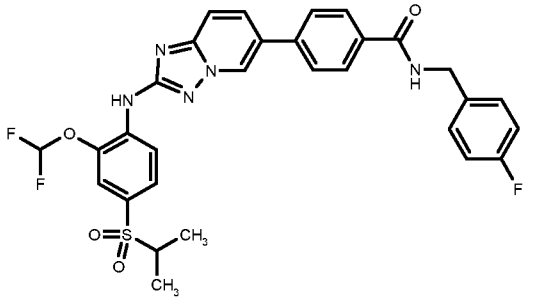
Example 12.51	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)-phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.05 (m, 5H), 8.35 - 8.47 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).		529.6
Example 12.52	4-(2-{[4-(*tert*-butyl-sulfamoyl)-2-methoxy-phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.14 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.12 - 9.20 (m, 2H).		602.7

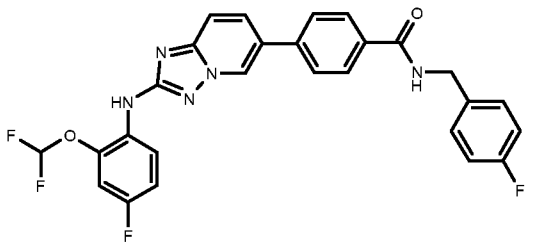
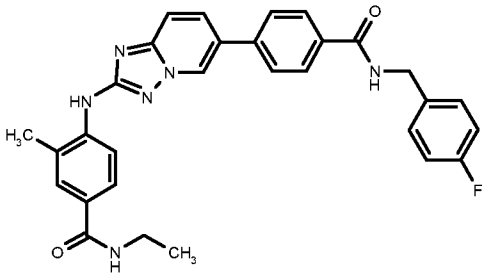
Example 12.53	4-{2-[(4-{[ethyl(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]-methyl}-2-methoxyphenyl)-amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-*N*-(4-fluoro-benzyl)benzamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.82 (t, 3H), 1.01 (s, 6H), 2.60 (q, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 6H), 8.04 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).		596.7
Example 12.54	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 6H), 8.05 (d, 1H), 9.09 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).		525.6

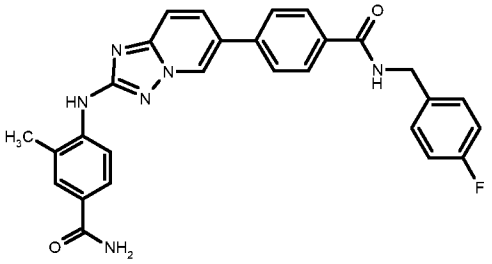
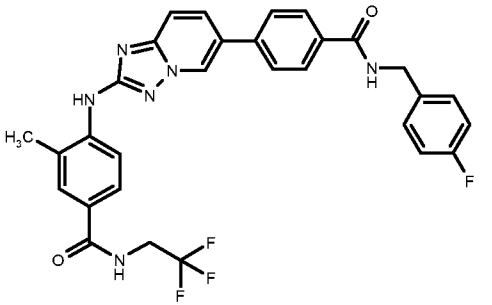
Example 12.55	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		595.7
Example 12.56	3-ethoxy-*N*-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-methylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.29 (s, 1H).		566.6

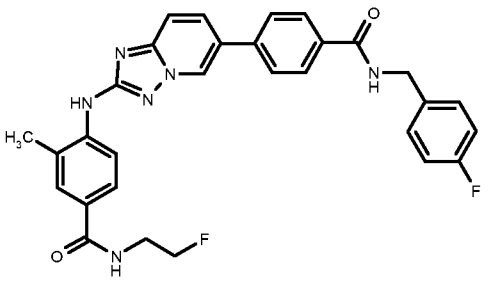
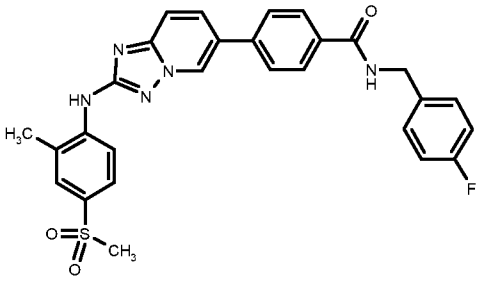
Example 12.57	3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-fluoroethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.44 - 4.53 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		570.6
Example 12.58	*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.59 - 7.68 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.26 - 8.34 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		649.6

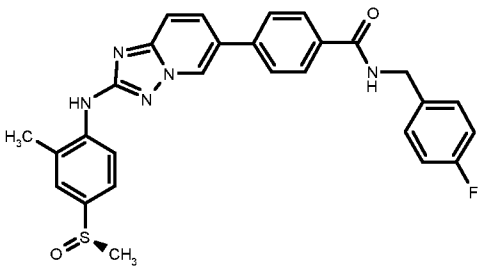
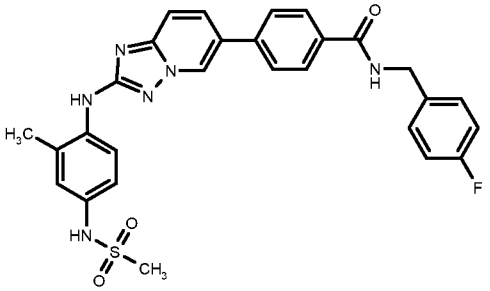
Example 12.59	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.45 - 4.53 (m, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		624.6
Example 12.60	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-K]pyridin-2-yl)-amino]-3-(trifluoro-methoxy)benzamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.80 - 8.07 (m, 8H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).		564.5

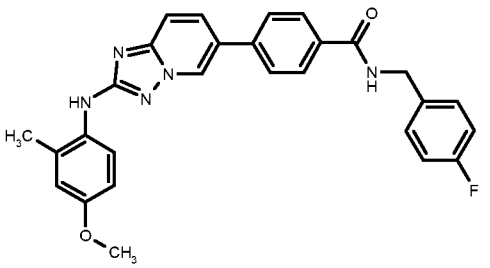
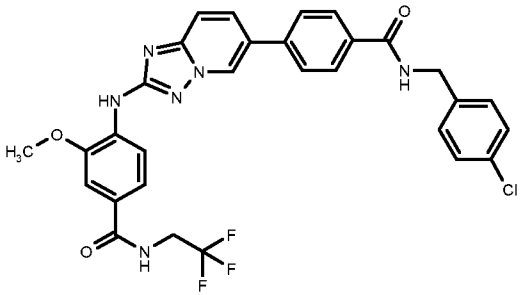
Example 12.61	4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).		595.6
Example 12.62	4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(propan-2-ylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 3.41 (quin, 1H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.34 (m, 1H), 9.57 (s, 1H).		609.6

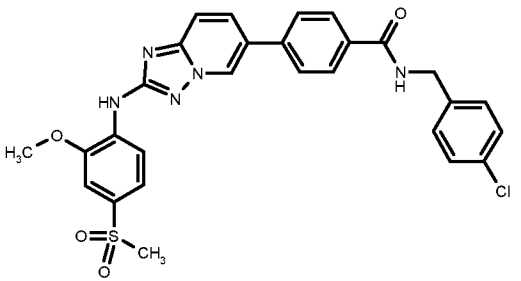
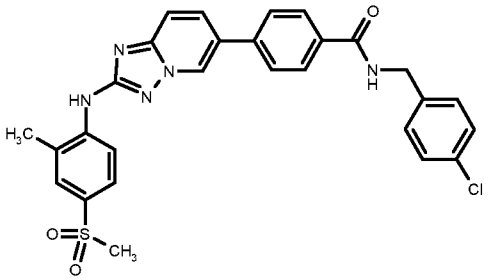
Example 12.63	4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-fluorophenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluoro-benzyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 2H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).		521.5
Example 12.64	*N*-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluoro-benzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methyl-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 3H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.05 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).		522.6

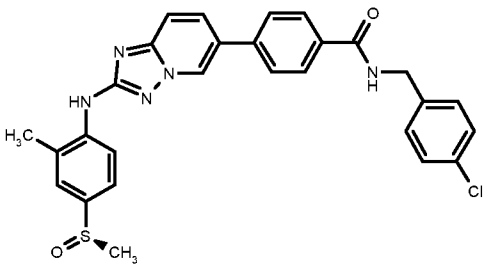
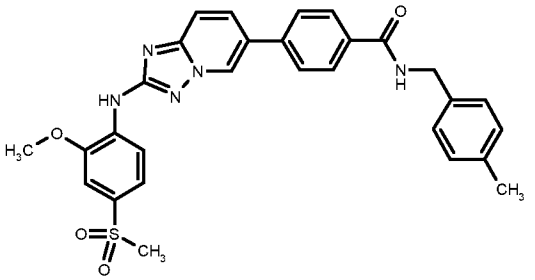
Example 12.65	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 3H), 7.80 (br. s., 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).		494.5
Example 12.66	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H), 4.01 - 4.16 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).		576.6

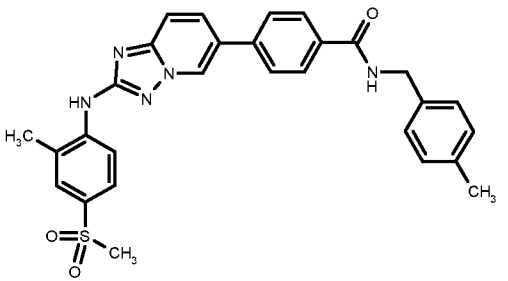
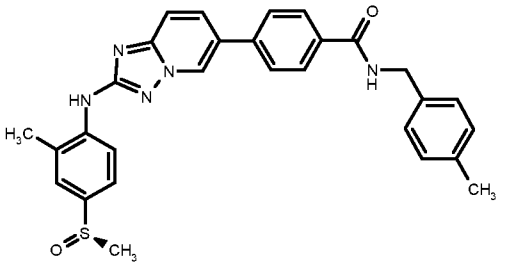
Example 12.67	4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methylbenzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.38 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 4.49 (d, 3H), 4.60 (t, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).		540.6
Example 12.68	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.68 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.35 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (d, 1H).		529.6

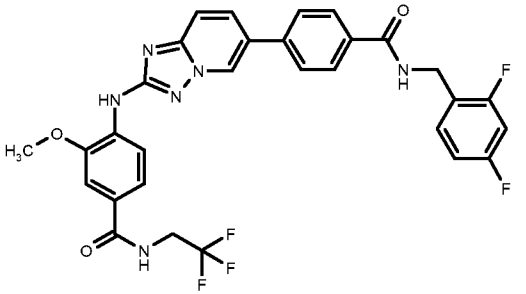
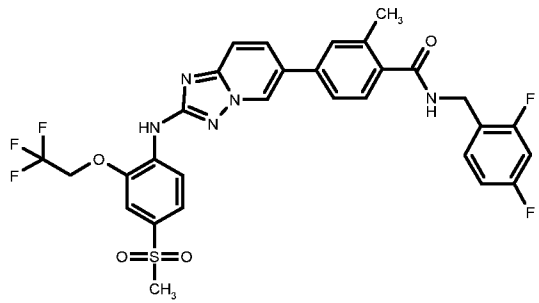
Example 12.69	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.25 (d, 1H).		513.6
Example 12.70	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({2-methyl-4-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl}amino)[1,2,4]t riazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (br. s., 1H).		544.6

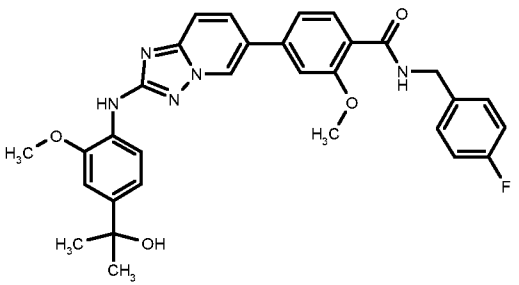
Example 12.71	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-{2-[(4-methoxy-2-methylphenyl)-amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.25 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.85 - 7.94 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.08 - 9.15 (m, 2H).		481.5
Example 12.72	4-[(6-{4-[(4-chlorobenzyl)-carbamoyl]phenyl}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		609.0

Example 12.73	*N*-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		562.0
Example 12.74	*N*-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		546.0

Example 12.75	*N*-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 4H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.25 (d, 1H).		530.0
Example 12.76	4-(2-{[2-methoxy-4-(methyl-sulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-methyl-benzyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.10 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		541.6

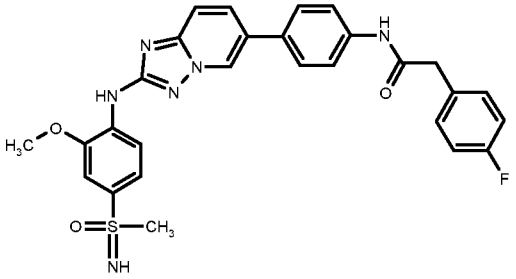
Example 12.77	*N*-(4-methylbenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.73 (d, 3H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 8.00 - 8.06 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 9.04 - 9.12 (m, 2H), 9.27 (d, 1H).		525.6
Example 12.78	*N*-(4-methylbenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)-phenyl]amino}[1,2,4]tri-azolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.98 - 8.03 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.08 (t, 1H), 9.24 (d, 1H).		509.6

Example 12.79	4-[(6-{4-[(2,4-difluoro-benzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)benzamide	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		610.5
Example 12.80	*N*-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-4-(2-{[4-(methyl-sulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-benzamide	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 9.22 (d, 1H).		645.6

Example 12.81	*N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-methoxybenzamide	^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		555.6

Example12.82

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(*S*-methylsulfonimidoyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide

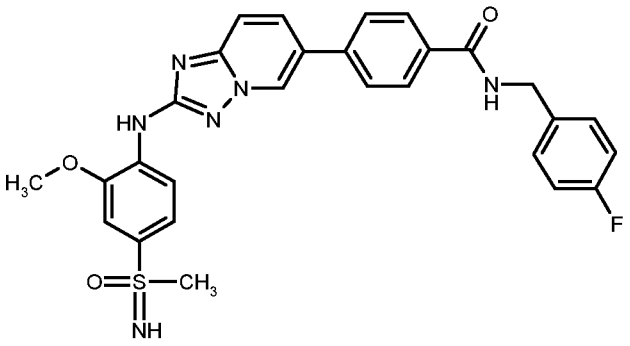


To a stirred suspension of **Int10.25.04** (430 mg) in DCM (5 mL) was added TFA (1 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. A saturated solution of potassium carbonate was added until pH 9 was reached. The mixture was extracted with DCM. The solution was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from dicloromethane to give 302 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.03 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

Example12.83

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(*S*-methylsulfonimidoyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**

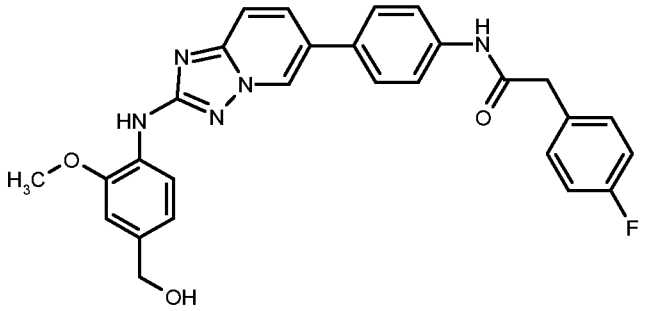


To a stirred suspension of **Int10.25.05** (132 mg) in DCM (1 mL) was added TFA (0.5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. A saturated solution of potassium carbonate was added until pH 9 was reached. The mixture was extracted with DCM. The solution was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from dicloromethane to give 51 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 - 8.07 (m, 5H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Example12.84

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide



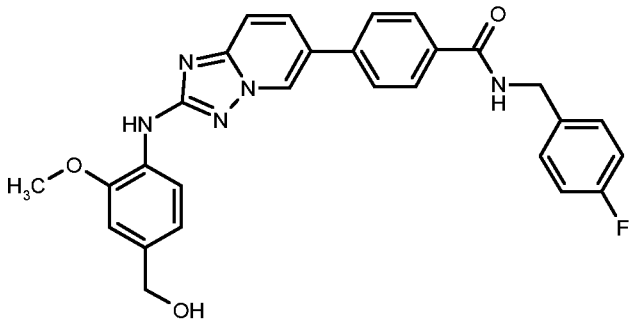
To a stirred solution of **Int10.28.02** (100 mg) in ethanol (5 mL) was added a hydrochloric acid (2.0 mL; c = 2N). The mixture was stirred at r.t. for 10 minutes. A saturated solution of potassium carbonate was added until pH 9 was reached. The mixture was extracted with DCM and methanol (10:1 mixture). The solution was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from ethanol to give 50 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m,

2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.83 - 7.93 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

Example12.85

***N*-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide**



To a stirred solution of **Int10.28.03** (120 mg) in ethanol (5 mL) was added a hydrochloric acid (2.0 mL; c = 2N). The mixture was stirred at r.t. for 10 minutes. A saturated solution of potassium carbonate was added until pH 9 was reached. The mixture was extracted with DCM and methanol (10:1 mixture). The solution was dried (sodium sulfate) and the solvent was removed in vacuum. Aminophase-silica-gel chromatography gave a solid that was recrystallized from ethanol to give 70 mg of the title compound.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.84 (s, 3H), 4.39 - 4.50 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 6H), 8.13 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).

Further, the compounds of formula (I) of the present invention can be converted to any salt as described herein, by any method which is known to the person skilled in the art. Similarly, any salt of a compound of formula (I) of the present invention can be converted into the free compound, by any method which is known to the person skilled in the art.

Pharmaceutical compositions of the compounds of the invention

This invention also relates to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of the present invention. These compositions can be utilised to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for the particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions that are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound, or salt thereof, of the present invention. A pharmaceutically acceptable carrier is preferably a carrier that is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A pharmaceutically effective amount of compound is preferably that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds of the present invention can be administered with pharmaceutically-acceptable carriers well known in the art using any effective conventional dosage unit forms, including immediate, slow and timed release preparations, orally, parenterally, topically, nasally, ophthalmically, optically, sublingually, rectally, vaginally, and the like.

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts,

powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms can be a capsule that can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose and cornstarch in combination with binders such as acacia, corn starch or gelatin, disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum, gum tragacanth, acacia, lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate, dyes, coloring agents, and flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring, intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include dicalcium phosphate and diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example those

sweetening, flavoring and coloring agents described above, may also be present.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived form fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate ; one or more coloring agents ; one or more flavoring agents ; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, such as methyl and propyl parabens and flavoring and coloring agents.

The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intraocularly, intrasynovially, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in preferably a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline,

aqueous dextrose and related sugar solutions, an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol, glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethylene glycol) 400, an oil, a fatty acid, a fatty acid ester or, a fatty acid glyceride, or an acetylated fatty acid glyceride, with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methycellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, isostearic acid and myristic acid. Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty acid alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates ; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates ; non-ionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and poly(oxyethylene-oxypropylene)s or ethylene oxide or propylene oxide copolymers ; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quarternary ammonium salts, as well as mixtures.

The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimise or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) preferably of from

about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation preferably ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia ; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadeca-ethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived form a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solutions and isotonic glucose solutions. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic

mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be used in the preparation of injectables.

A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., US Patent No. 5,023,252, issued June 11, 1991, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Controlled release formulations for parenteral administration include liposomal, polymeric microsphere and polymeric gel formulations that are known in the art.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in US Patent No. 5,011,472, issued April 30, 1991.

The compositions of the invention can also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized. Such ingredients and procedures include those described in the following references, each of which is incorporated herein by reference: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Commonly used pharmaceutical ingredients that can be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include:

acidifying agents (examples include but are not limited to acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid) ;

alkalinizing agents (examples include but are not limited to ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, trolamine) ;

adsorbents (examples include but are not limited to powdered cellulose and activated charcoal) ;

aerosol propellants (examples include but are not limited to carbon dioxide, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ and $CClF_3$)

air displacement agents (examples include but are not limited to nitrogen and argon) ;

antifungal preservatives (examples include but are not limited to benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate) ;

antimicrobial preservatives (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate and thimerosal) ;

antioxidants (examples include but are not limited to ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite) ;

binding materials (examples include but are not limited to block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes and styrene-butadiene copolymers) ;

buffering agents (examples include but are not limited to potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate)

carrying agents (examples include but are not limited to acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection)

chelating agents (examples include but are not limited to edetate disodium and edetic acid)

colorants (examples include but are not limited to FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red) ;

clarifying agents (examples include but are not limited to bentonite) ;

emulsifying agents (examples include but are not limited to acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate) ;

encapsulating agents (examples include but are not limited to gelatin and cellulose acetate phthalate)

flavorants (examples include but are not limited to anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin) ;

humectants (examples include but are not limited to glycerol, propylene glycol and sorbitol) ;

levigating agents (examples include but are not limited to mineral oil and glycerin) ;

oils (examples include but are not limited to arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil) ;

ointment bases (examples include but are not limited to lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment) ;

penetration enhancers (transdermal delivery) (examples include but are not limited to monohydroxy or polyhydroxy alcohols, mono-or polyvalent alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas)

plasticizers (examples include but are not limited to diethyl phthalate and glycerol) ;

solvents (examples include but are not limited to ethanol, corn oil, cottonseed oil, glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection, sterile water for injection and sterile water for irrigation) ;

stiffening agents (examples include but are not limited to cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax) ;

suppository bases (examples include but are not limited to cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures)) ;

surfactants (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan mono-palmitate) ;

suspending agents (examples include but are not limited to agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum) ;

sweetening agents (examples include but are not limited to aspartame, dextrose, glycerol, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose) ;

tablet anti-adherents (examples include but are not limited to magnesium stearate and talc) ;

tablet binders (examples include but are not limited to acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and pregelatinized starch) ;

tablet and capsule diluents (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch) ;

tablet coating agents (examples include but are not limited to liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl

methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac) ;

tablet direct compression excipients (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate) ;

tablet disintegrants (examples include but are not limited to alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate and starch) ;

tablet glidants (examples include but are not limited to colloidal silica, corn starch and talc) ;

tablet lubricants (examples include but are not limited to calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate) ;

tablet/capsule opaquants (examples include but are not limited to titanium dioxide) ;

tablet polishing agents (examples include but are not limited to carnuba wax and white wax) ;

thickening agents (examples include but are not limited to beeswax, cetyl alcohol and paraffin) ;

tonicity agents (examples include but are not limited to dextrose and sodium chloride) ;

viscosity increasing agents (examples include but are not limited to alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate and tragacanth) ; and

wetting agents (examples include but are not limited to heptadecaethylene oxycetanol, lecithins, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

Pharmaceutical compositions according to the present invention can be illustrated as follows:

Sterile IV Solution: A 5 mg/mL solution of the desired compound of this invention can be made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is diluted for administration to 1 – 2 mg/mL with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over about 60 minutes.

Lyophilised powder for IV administration: A sterile preparation can be prepared with (i) 100 - 1000 mg of the desired compound of this invention as a lyophilised powder, (ii) 32- 327 mg/mL sodium citrate, and (iii) 300 – 3000 mg Dextran 40. The formulation is reconstituted with sterile, injectable saline or dextrose 5% to a concentration of 10 to 20 mg/mL, which is further diluted with saline or dextrose 5% to 0.2 – 0.4 mg/mL, and is administered either IV bolus or by IV infusion over 15 – 60 minutes.

Intramuscular suspension: The following solution or suspension can be prepared, for intramuscular injection:

50 mg/mL of the desired, water-insoluble compound of this invention

5 mg/mL sodium carboxymethylcellulose

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL sodium chloride

9 mg/mL benzyl alcohol

Hard Shell Capsules: A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard galantine capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules: A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules

containing 100 mg of the active ingredient. The capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.

Tablets: A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg. of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg. of starch, and 98.8 mg of lactose. Appropriate aqueous and non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.

Immediate Release Tablets/Capsules: These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets by freeze drying and solid state extraction techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

Combination therapies

The compounds of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. The present invention relates also to such combinations. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof. Other indication agents include, but are not limited to, anti-angiogenic agents, mitotic inhibitors, alkylating agents,

anti-metabolites, DNA-intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzyme inhibitors, toposisomerase inhibitors, biological response modifiers, or anti-hormones.

The additional pharmaceutical agent can be aldesleukin, alendronic acid, alfaferone, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamine, aminoglutethimide, amifostine, amrubicin, amsacrine, anastrozole, anzmet, aranesp, arglabin, arsenic trioxide, aromasin, 5-azacytidine, azathioprine, BCG or tice BCG, bestatin, betamethasone acetate, betamethasone sodium phosphate, bexarotene, bleomycin sulfate, broxuridine , bortezomib, busulfan, calcitonin, campath, capecitabine, carboplatin, casodex, cefesone, celmoleukin, cerubidine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, cladribine, clodronic acid, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, DaunoXome, decadron, decadron phosphate, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexrazoxane, diethylstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustine phosphate sodium, ethinyl estradiol, ethyol, etidronic acid, etopophos, etoposide, fadrozole, farston, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridine, fluconazole, fludarabine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluorouracil (5-FU), fluoxymesterone, flutamide, formestane, fosteabine, fotemustine, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrocortone, eyrthro-hydroxynonyladenine, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lentinan sulfate, letrozole, leucovorin, leuprolide, leuprolide acetate, levamisole, levofolinic acid calcium salt, levothroid, levoxyl, lomustine, lonidamine, marinol, mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, menest, 6-

mercaptopurine, Mesna, methotrexate, metvix, miltefosine, minocycline, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, Modrenal, Myocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamide, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubicin, plicamycin, porfimer sodium, prednimustine, prednisolone, prednisone, premarin, procarbazine, procrit, raltitrexed, rebif, rhenium-186 etidronate, rituximab, roferon-A, romurtide, salagen, sandostatin, sargramostim, semustine, sizofiran, sobuzoxane, solu-medrol, sparfosic acid, stem-cell therapy, streptozocin, strontium-89 chloride, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxotere, teceleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, tiludronic acid, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimethylmelamine, trimetrexate, triptorelin acetate, triptorelin pamoate, UFT, uridine, valrubicin, vesnarinone, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, virulizin, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifene, actimmune, affinitak, aminopterin, arzoxifene, asoprisnil, atamestane, atrasentan, sorafenib, avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproterone acetate, decitabine, DN-101, doxorubicin-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarin, eflornithine, exatecan, fenretinide, histamine dihydrochloride, histrelin hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, ibandronic acid, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilone, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotide, lasofoxifene, libra, lonafarnib, miproxifene, minodronate, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamate, pamidronate disodium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifene, ranpirnase, 13-cis -retinoic acid, satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thymosin alpha 1, tiazofurine, tipifarnib, tirapazamine, TLK-286, toremifene, TransMID-107R, valspodar, vapreotide,

vatalanib, verteporfin, vinflunine, Z-100, zoledronic acid or combinations thereof.

Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to the composition include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of the Merck Index, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycine), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment of neoplastic diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff *et al.*, publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine cladribine, busulfan, diethylstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyl adenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and vinorelbine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to other anti-cancer agents such as epothilone and its derivatives, irinotecan, raloxifen and topotecan.

The compounds of the invention may also be administered in combination with protein therapeutics. Such protein therapeutics suitable for the treatment of cancer or other angiogenic disorders and for use with the compositions of the invention include, but are not limited to, an interferon (e.g., interferon .alpha., .beta., or .gamma.) supraagonistic monoclonal antibodies, Tuebingen, TRP-1 protein vaccine, Colostrinin, anti-FAP antibody, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukin diftitox, rituximab, thymosin alpha 1, bevacizumab, mecasermin, mecasermin rinfabate, oprelvekin, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-specific immunotoxin, SGN-35, MT-103, rinfabate, AS-1402, B43-genistein, L-19 based radioimmunotherapeutics, AC-9301, NY-ESO-1 vaccine, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumine, MDX-1307, Her-2 vaccine, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatin, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, L19-IL-2 fusion protein, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, alpha-particle-emitting radioisotope-llinked lintuzumab, EM-1421, HyperAcute vaccine, tucotuzumab celmoleukin, galiximab, HPV-16-E7, Javelin - prostate cancer, Javelin - melanoma, NY-ESO-1 vaccine, EGF vaccine, CYT-004-MelQbG10, WT1 peptide, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vaccine, CTP-37, efungumab, or 131I-chTNT-1/B. Monoclonal antibodies useful as the protein therapeutic include, but are not limited to, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, and infliximab.

Generally, the use of cytotoxic and/or cytostatic agents in combination with a compound or composition of the present invention will serve to:

(1) yield better efficacy in reducing the growth of a tumor or even eliminate the tumor as compared to administration of either agent alone,

(2) provide for the administration of lesser amounts of the administered chemotherapeutic agents,

(3) provide for a chemotherapeutic treatment that is well tolerated in the patient with fewer deleterious pharmacological complications than observed with single agent chemotherapies and certain other combined therapies,

(4) provide for treating a broader spectrum of different cancer types in mammals, especially humans,

(5) provide for a higher response rate among treated patients,

(6) provide for a longer survival time among treated patients compared to standard chemotherapy treatments,

(7) provide a longer time for tumor progression, and/or

(8) yield efficacy and tolerability results at least as good as those of the agents used alone, compared to known instances where other cancer agent combinations produce antagonistic effects.

Methods of Sensitizing Cells to Radiation

In a distinct embodiment of the present invention, a compound of the present invention may be used to sensitize a cell to radiation. That is, treatment of a cell with a compound of the present invention prior to radiation treatment of the cell renders the cell more susceptible to DNA damage and cell death than the cell would be in the absence of any treatment with a compound of the

invention. In one aspect, the cell is treated with at least one compound of the invention.

Thus, the present invention also provides a method of killing a cell, wherein a cell is administered one or more compounds of the invention in combination with conventional radiation therapy.

The present invention also provides a method of rendering a cell more susceptible to cell death, wherein the cell is treated one or more compounds of the invention prior to the treatment of the cell to cause or induce cell death. In one aspect, after the cell is treated with one or more compounds of the invention, the cell is treated with at least one compound, or at least one method, or a combination thereof, in order to cause DNA damage for the purpose of inhibiting the function of the normal cell or killing the cell.

In one embodiment, a cell is killed by treating the cell with at least one DNA damaging agent. That is, after treating a cell with one or more compounds of the invention to sensitize the cell to cell death, the cell is treated with at least one DNA damaging agent to kill the cell. DNA damaging agents useful in the present invention include, but are not limited to, chemotherapeutic agents (*e.g.*, cisplatinum), ionizing radiation (X-rays, ultraviolet radiation), carcinogenic agents, and mutagenic agents.

In another embodiment, a cell is killed by treating the cell with at least one method to cause or induce DNA damage. Such methods include, but are not limited to, activation of a cell signalling pathway that results in DNA damage when the pathway is activated, inhibiting of a cell signalling pathway that results in DNA damage when the pathway is inhibited, and inducing a biochemical change in a cell, wherein the change results in DNA damage. By way of a non-limiting example, a DNA repair pathway in a cell can be inhibited, thereby preventing the repair of DNA damage and resulting in an abnormal accumulation of DNA damage in a cell.

In one aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell prior to the radiation or orther induction of DNA damage in the cell. In another aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell concomitantly with the radiation or orther induction of DNA damage in the cell. In yet another aspect of the invention, a compound of the invention is administered to a cell immediately after radiation or orther induction of DNA damage in the cell has begun.

In another aspect, the cell is *in vitro*. In another embodiment, the cell is *in vivo*.

As mentioned *supra*, the compounds of the present invention have surprisingly been found to effectively inhibit Mps-1 and may therefore be used for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by Mps-1, such as, for example, haematological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

In accordance with another aspect therefore, the present invention covers a compound of general formula (I), or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a

hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, as described and defined herein, for use in the treatment or prophylaxis of a disease, as mentioned *supra*.

Another particular aspect of the present invention is therefore the use of a compound of general formula (I), described *supra*, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, for the prophylaxis or treatment of a disease.

Another particular aspect of the present invention is therefore the use of a compound of general formula (I) described *supra* for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease.

The diseases referred to in the two preceding paragraphs are diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, or diseases which are accompanied with uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by Mps-1, such as, for example, haematological tumours, solid tumours, and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

The term "inappropriate" within the context of the present invention, in particular in the context of "inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses", as used herein, is to be understood as preferably meaning a response which is less than, or greater than normal, and which is associated with, responsible for, or results in, the pathology of said diseases.

Preferably, the use is in the treatment or prophylaxis of diseases, wherein the diseases are haemotological tumours, solid tumours and/or metastases thereof.

Method of treating hyper-proliferative disorders

The present invention relates to a method for using the compounds of the present invention and compositions thereof, to treat mammalian hyper-proliferative disorders. Compounds can be utilized to inhibit, block, reduce, decrease, etc., cell proliferation and/or cell division, and/or produce apoptosis. This method comprises administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, polymorph, metabolite, hydrate, solvate or ester thereof ; etc. which is effective to treat the disorder. Hyper-proliferative disorders include but are not limited, e.g., psoriasis, keloids, and other hyperplasias affecting the skin, benign prostate hyperplasia (BPH), solid tumors, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukemias.

Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypophtalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumor.

Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer. Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

Tumors of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, urethral and human papillary renal cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal, hypopharyngeal, nasopharyngeal, oropharyngeal cancer, lip and oral cavity

cancer and squamous cell. Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

These disorders have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

The term "treating" or "treatment" as stated throughout this document is used conventionally, *e.g.*, the management or care of a subject for the purpose of combating, alleviating, reducing, relieving, improving the condition of, *etc.*, of a disease or disorder, such as a carcinoma.

Methods of treating kinase disorders

The present invention also provides methods for the treatment of disorders associated with aberrant mitogen extracellular kinase activity, including, but not limited to stroke, heart failure, hepatomegaly, cardiomegaly, diabetes, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, symptoms of xenograft rejections, septic shock or asthma.

Effective amounts of compounds of the present invention can be used to treat such disorders, including those diseases (*e.g.*, cancer) mentioned in the Background section above. Nonetheless, such cancers and other diseases can

be treated with compounds of the present invention, regardless of the mechanism of action and/or the relationship between the kinase and the disorder.

The phrase "aberrant kinase activity" or "aberrant tyrosine kinase activity," includes any abnormal expression or activity of the gene encoding the kinase or of the polypeptide it encodes. Examples of such aberrant activity, include, but are not limited to, over-expression of the gene or polypeptide ; gene amplification ; mutations which produce constitutively-active or hyperactive kinase activity ; gene mutations, deletions, substitutions, additions, etc.

The present invention also provides for methods of inhibiting a kinase activity, especially of mitogen extracellular kinase, comprising administering an effective amount of a compound of the present invention, including salts, polymorphs, metabolites, hydrates, solvates, prodrugs (*e.g.*: esters) thereof, and diastereoisomeric forms thereof. Kinase activity can be inhibited in cells (*e.g., in vitro*), or in the cells of a mammalian subject, especially a human patient in need of treatment.

Methods of treating angiogenic disorders

The present invention also provides methods of treating disorders and diseases associated with excessive and/or abnormal angiogenesis.

Inappropriate and ectopic expression of angiogenesis can be deleterious to an organism. A number of pathological conditions are associated with the growth of extraneous blood vessels. These include, e.g., diabetic retinopathy, ischemic retinal-vein occlusion, and retinopathy of prematurity [Aiello et al. New Engl. J. Med. **1994**, 331, 1480 ; Peer et al. Lab. Invest. **1995**, 72, 638], age-related macular degeneration [AMD ; see, Lopez et al. Invest. Opththalmol. Vis. Sci. **1996**, 37, 855], neovascular glaucoma, psoriasis, retrolental fibroplasias, angiofibroma, inflammation, rheumatoid arthritis (RA),

restenosis, in-stent restenosis, vascular graft restenosis, etc. In addition, the increased blood supply associated with cancerous and neoplastic tissue, encourages growth, leading to rapid tumor enlargement and metastasis. Moreover, the growth of new blood and lymph vessels in a tumor provides an escape route for renegade cells, encouraging metastasis and the consequence spread of the cancer. Thus, compounds of the present invention can be utilized to treat and/or prevent any of the aforementioned angiogenesis disorders, e.g., by inhibiting and/or reducing blood vessel formation ; by inhibiting, blocking, reducing, decreasing, etc. endothelial cell proliferation or other types involved in angiogenesis, as well as causing cell death or apoptosis of such cell types.

Dose and administration

Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment of hyper-proliferative disorders and angiogenic disorders, by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of treatment of the conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg body weight per day, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. Clinically useful dosing schedules will range from one to three times a day dosing to once every four weeks dosing. In addition, "drug holidays" in which a

patient is not dosed with a drug for a certain period of time, may be beneficial to the overall balance between pharmacological effect and tolerability. A unit dosage may contain from about 0.5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day or less than once a day. The average daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg. The average daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 100 mg/kg of total body weight.

Of course the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific compound employed, the age and general condition of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester or composition thereof can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

Preferably, the diseases of said method are haematological tumours, solid tumour and/or metastases thereof.

The compounds of the present invention can be used in particular in therapy and prevention, i.e. prophylaxis, of tumour growth and metastases, especially in solid tumours of all indications and stages with or without pre-treatment of the tumour growth.

Methods of testing for a particular pharmacological or pharmaceutical property are well known to persons skilled in the art.

The example testing experiments described herein serve to illustrate the present invention and the invention is not limited to the examples given.

Biological assay: Proliferation Assay

Cultivated tumor cells (MCF7, hormone dependent human mammary carcinoma cells, ATCC HTB22; NCI-H460, human non-small cell lung carcinoma cells, ATCC HTB-177; DU 145, hormone-independent human prostate carcinoma cells, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, multidrug-resistant human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa human cervical tumor cells, ATCC CCL-2; B16F10 mouse melanoma cells, ATCC CRL-6475) were plated at a density of 5000 cells/well (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 cells/well (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), or 1000 cells/well (B16F10) in a 96-well multititer plate in 200 µl of their respective growth medium supplemented 10% fetal calf serum. After 24 hours, the cells of one plate (zero-point plate) were stained with crystal violet (see below), while the medium of the other plates was replaced by fresh culture medium (200 µl), to which the test substances were added in various concentrations (0 µM, as well as in the range of 0.01-30 µM; the final concentration of the solvent dimethyl sulfoxide was 0.5%). The cells were incubated for 4 days in the presence of test substances. Cell proliferation was determined by staining the cells with crystal violet: the cells were fixed by adding 20 µl/measuring point of an 11% glutaric aldehyde solution for 15

minutes at room temperature. After three washing cycles of the fixed cells with water, the plates were dried at room temperature. The cells were stained by adding 100 µl/measuring point of a 0.1% crystal violet solution (pH 3.0). After three washing cycles of the stained cells with water, the plates were dried at room temperature. The dye was dissolved by adding 100 µl/measuring point of a 10% acetic acid solution. The extinction was determined by photometry at a wavelength of 595 nm. The change of cell number, in percent, was calculated by normalization of the measured values to the extinction values of the zero-point plate (=0%) and the extinction of the untreated (0 µm) cells (=100%). The IC50 values were determined by means of a 4 parameter fit using an inhouse software.

Mps-1 kinase assay with 10 µM ATP

The human kinase Mps-1 phosphorylates a biotinylated substrate peptide. Detection of the phosphorylated product is achieved by time-resolved fluorescence resonance energy transfer (TR-FRET) from Europium-labelled anti-phospho-Serine/Threonine antibody as donor to streptavidin labelled with cross-linked allophycocyanin (SA-XLent) as acceptor. Compounds are tested for their inhibition of the kinase activity.

N-terminally GST-tagged human full length recombinant Mps-1 kinase (purchased from Invitrogen, Karslruhe, Germany, cat. no PV4071) was used. As substrate for the kinase reaction a biotinylated peptide of the amino-acid sequence biotin-Ahx-PWDPDDADITEILG (C-terminus in amide form, purchased from Biosynthan GmbH, Berlin) was used.

For the assay 50 nl of a 100-fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of Mps-1 in assay buffer [0.1 mM sodium-ortho-vanadate, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 25 mM Hepes pH 7.7, 0.05% BSA (w/v), 0.001% Pluronic F-127] were added and the mixture was

incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to Mps-1 before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of 16.7 µM adenosine-triphosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 10 µM) and peptide substrate (1.67 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 1 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 60 min at 22°C. The concentration of Mps-1 in the assay was adjusted to the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical enzyme concentrations were in the range of about 0.5 nM (final conc. in the 5 µL assay volume). The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of TR-FRET detection reagents (100 mM Hepes pH 7.4, 0.1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM Streptavidin-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1.5 nM anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany]. Instead of the 1.5 nM anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody a mixture of 2 nM unlabeled anti-phospho ser/thr-pro antibody MPM-2 [Millipore cat. # 05-368] and 1 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077] can be used).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the phosphorylated peptide to the anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Europium-labelled anti-phospho(Ser/Thr) antibody to the Streptavidin-XLent. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a Viewlux TR-FRET reader (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). The “blank-corrected normalized ratio” (a Viewlux specific readout, similar to the traditional ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm, in which blank and Eu-donor crosstalk are subtracted from the 665 nm signal before the ratio is calculated) was taken as the measure for the amount of

phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Test compounds were tested on the same microtiter plate at 10 different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit using an inhouse software.

Mps-1 kinase assay with 2 mM ATP

The human kinase Mps-1 phosphorylates a biotinylated substrate peptide. Detection of the phosphorylated product is achieved by time-resolved fluorescence resonance energy transfer (TR-FRET) from Europium-labelled anti-phospho-Serine/Threonine antibody as donor to streptavidin labelled with cross-linked allophycocyanin (SA-XLent) as acceptor. Compounds are tested for their inhibition of the kinase activity.

N-terminally GST-tagged human full length recombinant Mps-1 kinase (purchased from Invitrogen, Karslruhe, Germany, cat. no PV4071) was used. As substrate for the kinase reaction a biotinylated peptide of the amino-acid sequence biotin-Ahx-PWDPDDADITEILG (C-terminus in amide form, purchased from Biosynthan GmbH, Berlin) was used.

For the assay 50 nl of a 100-fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µL of a solution of Mps-1 in assay buffer [0.1 mM sodium-ortho-vanadate, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 25 mM Hepes pH 7.7, 0.05% BSA (w/v), 0.001% Pluronic F-127] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to Mps-1 before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µL of a solution of 3.33 mM adenosine-tri-

phosphate (ATP, 3.3 mM => final conc. in the 5 µL assay volume is 2 mM) and peptide substrate (1.67 µM => final conc. in the 5 µL assay volume is 1 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 60 min at 22°C. The concentration of Mps-1 in the assay was adjusted to the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical enzyme concentrations were in the range of about 0.5 nM (final conc. in the 5 µL assay volume). The reaction was stopped by the addition of 5 µL of a solution of TR-FRET detection reagents (100 mM Hepes pH 7.4, 0.1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM Streptavidin-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1.5 nM anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany]. Instead of the 1.5 nM anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody a mixture of 2 nM unlabeled anti-phospho ser/thr-pro antibody MPM-2 [Millipore cat. # 05-368] and 1 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077] can be used).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the binding of the phosphorylated peptide to the anti-phospho(Ser/Thr)-Europium-antibody. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Europium-labelled anti-phospho(Ser/Thr) antibody to the Streptavidin-XLent. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a Viewlux TR-FRET reader (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). The "blank-corrected normalized ratio" (a Viewlux specific readout, similar to the traditional ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm, in which blank and Eu-donor crosstalk are subtracted from the 665 nm signal before the ratio is calculated) was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Test compounds were tested on the same microtiter plate at

10 different concentrations in the range of 20 µM to 1 nM (20 µM, 6.7 µM, 2.2 µM, 0.74 µM, 0.25 µM, 82 nM, 27 nM, 9.2 nM, 3.1 nM and 1 nM, dilution series prepared before the assay at the level of the 100fold conc. stock solutions by serial 1:3 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC_{50} values were calculated by a 4 parameter fit using an inhouse software.

Example Number	Mps-1 Inhibition; Assay with 10 µM ATP; IC_{50} in nM	Mps-1 Inhibition; Assay with 2 mM ATP; IC_{50} in nM
Example01.1	≤ 1.0	1.2
Example01.2	≤ 1.0	4.1
Example01.3	≤ 1.0	1.1
Example01.4	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.5	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.6	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.7	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.8	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.9	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.10	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.11	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.12	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.14	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.15	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.16	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.17	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.18	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.19	≤ 1.0	≤ 1.0

Example01.20	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.21	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.23	≤ 1.0	1.1
Example01.24	≤ 1.0	1.2
Example01.25	≤ 1.0	1.3
Example01.26	≤ 1.0	21
Example01.27	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.28	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.29	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.30	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.31	≤ 1.0	5.0
Example01.32	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.33	≤ 1.0	1.3
Example01.34	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.35	≤ 1.0	1.2
Example01.36	≤ 1.0	≤ 1.0
Example01.37	≤ 1.0	1.6
Example02.1	≤ 1.0	1.1
Example02.2	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.3	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.4	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.5	≤ 1.0	1.8

Example02.6	≤ 1.0	4.3
Example02.7	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.8	≤ 1.0	1.5
Example02.9	≤ 1.0	2.2
Example02.10	≤ 1.0	2.3
Example02.11	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.12	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.14	≤ 1.0	2.4
Example02.15	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.16	≤ 1.0	3.8
Example02.17	≤ 1.0	4.6
Example02.18	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.19	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.20	≤ 1.0	1.7
Example02.21	≤ 1.0	2.4
Example02.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.23	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.24	≤ 1.0	5.9
Example02.25	≤ 1.0	3.3
Example02.26	≤ 1.0	6.1
Example02.27	≤ 1.0	≤ 1.0
Example02.28	≤ 1.0	3.5

Example02.29	≤ 1.0	7.5
Example03.1	≤ 1.0	6.9
Example04.1	≤ 1.0	16
Example04.2	≤ 1.0	15
Example05.1	≤ 1.0	29
Example06.1	≤ 1.0	29
Example06.2	1.4	26
Example06.3	≤ 1.0	21
Example06.4	≤ 1.0	11
Example06.5	≤ 1.0	19
Example07.1	≤ 1.0	14
Example08.1	≤ 1.0	4.3
Example09.1	≤ 1.0	19
Example10.01	≤ 1.0	17
Example11.01	≤ 1.0	11
Example12.01	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.02	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.03	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.04	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.05	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.06	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.07	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.08	≤ 1.0	≤ 1.0

Example12.09	≤ 1.0	2.5
Example12.10	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.11	≤ 1.0	1.2
Example12.12	≤ 1.0	13
Example12.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.14	≤ 1.0	8.5
Example12.15	≤ 1.0	1.6
Example12.16	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.17	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.18	≤ 1.0	1.5
Example12.19	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.20	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.21	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.23	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.24	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.25	≤ 1.0	2.7
Example12.26	≤ 1.0	1.2
Example12.27	≤ 1.0	9.0
Example12.28	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.29	≤ 1.0	2.3
Example12.30	≤ 1.0	4.3
Example12.31	≤ 1.0	3.8

Example12.32	≤ 1.0	2.2
Example12.33	≤ 1.0	1.4
Example12.34	≤ 1.0	6.6
Example12.35	≤ 1.0	2.1
Example12.36	≤ 1.0	3.5
Example12.37	≤ 1.0	13
Example12.38	≤ 1.0	29
Example12.39	≤ 1.0	16
Example12.40	≤ 1.0	9.9
Example12.41	≤ 1.0	7.2
Example12.42	≤ 1.0	12
Example12.43	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.44	≤ 1.0	1.6
Example12.45	≤ 1.0	1.4
Example12.46	≤ 1.0	3.5
Example12.47	≤ 1.0	2.4
Example12.48	≤ 1.0	1.3
Example12.49	≤ 1.0	3.4
Example12.50	≤ 1.0	3.1
Example12.51	≤ 1.0	2.6
Example12.52	≤ 1.0	14
Example12.53	≤ 1.0	6.9
Example12.54	≤ 1.0	1.1

Example12.55	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.56	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.57	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.58	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.59	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.60	≤ 1.0	5.0
Example12.61	≤ 1.0	6.1
Example12.62	≤ 1.0	3.5
Example12.63	≤ 1.0	26
Example12.64	≤ 1.0	1.6
Example12.65	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.66	≤ 1.0	2.0
Example12.67	≤ 1.0	5.0
Example12.68	≤ 1.0	1.9
Example12.69	≤ 1.0	4.5
Example12.70	≤ 1.0	9.5
Example12.71	≤ 1.0	8.8
Example12.72	≤ 1.0	16
Example12.73	≤ 1.0	16
Example12.74	≤ 1.0	16
Example12.75	≤ 1.0	5.1
Example12.76	≤ 1.0	7.4
Example12.77	≤ 1.0	11

Example12.78	≤ 1.0	7.6
Example12.79	≤ 1.0	23
Example12.80	≤ 1.0	18
Example12.81	≤ 1.0	7.3
Example12.82	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.83	≤ 1.0	1.8
Example12.84	≤ 1.0	≤ 1.0
Example12.85	≤ 1.0	2.2

Spindle Assembly Checkpoint Assay

The spindle assembly checkpoint assures the proper segregation of chromosomes during mitosis. Upon entry into mitosis, chromosomes begin to condensate which is accompanied by the phosphorylation of histone H3 on serine 10. Dephosphorylation of histone H3 on serine 10 begins in anaphase and ends at early telophase. Accordingly, phosphorylation of histone H3 on serine 10 can be utilized as a marker of cells in mitosis. Nocodazole is a microtubule destabilizing substance. Thus, nocodazole interferes with microtubule dynamics and mobilises the spindle assembly checkpoint. The cells arrest in mitosis at G2/M transition and exhibit phosphorylated histone H3 on serine 10. An inhibition of the spindle assembly checkpoint by Mps-1 inhibitors overrides the mitotic blockage in the presence of nocodazole, and the cells complete mitosis prematurely. This alteration is detected by the decrease of cells with phosphorylation of histone H3 on serine 10. This decline is used as a marker to determine the capability of compounds of the present invention to induce a mitotic breakthrough.

Cultivated cells of the human cervical tumor cell line HeLa (ATCC CCL-2) were plated at a density of 2500 cells/well in a 384-well microtiter plate in 20 µl Dulbeco's Medium (w/o phenol red, w/o sodium pyruvate, w 1000 mg/mL glucose, w pyridoxine) supplemented with 1% (v/v) glutamine, 1% (v/v) penicillin, 1% (v/v) streptomycin and 10% (v/v) fetal calf serum. After incubation overnight at 37°C, 10 µL/well nocodazole at a final concentration of 0.1 µg/mL were added to cells. After 24 h incubation, cells were arrested at G2/M phase of the cell cycle progression. Test compounds solubilised in dimethyl sulfoxide (DMSO) were added at various concentrations (0 µM, as well as in the range of 0.005 µM - 10 µM; the final concentration of the solvent DMSO was 0.5% (v/v)). Cells were incubated for 4 h at 37°C in the presence of test compounds. Thereafter, cells were fixed in 4% (v/v) paraformaldehyde in phosphate buffered saline (PBS) at 4°C overnight then permeabilised in 0.1% (v/v) Triton X™ 100 in PBS at room temperature for 20 min and blocked in 0.5% (v/v) bovine serum albumin (BSA) in PBS at room temperature for 15 min. After washing with PBS, 20 µL/well antibody solution (anti-phospho-histone H3 clone 3H10, FITC; Upstate, Cat# 16-222; 1:200 dilution) was added to cells, which were incubated for 2 h at room temperature. Afterwards, cells were washed with PBS and 20 µL/well HOECHST 33342 dye solution (5 µg/mL) was added to cells and cells were incubated 12 min at room temperature in the dark. Cells were washed twice with PBS then covered with PBS and stored at 4°C until analysis. Images were acquired with a Perkin Elmer OPERA™ High-Content Analysis reader. Images were analyzed with image analysis software MetaXpress™ from Molecular devices utilizing the Cell Cycle application module. In this assay both labels HOECHST 33342 and phosphorylated Histone H3 on serine 10 were measured. HOECHST 33342 labels DNA and is used to count cell number. The staining of phosphorylated Histone H3 on serine 10 determines the number of mitotic cells. Inhibition of Mps-1 decreases the number of mitotic cells in the presence of nocodazole indicating an inappropriate mitotic progression. The raw assay data were further analysed by

four parameter logistic regression analysis to determine the IC_{50} value for each tested compound.

It will be apparent to persons skilled in the art that assays for other Mps kinases may be performed in analogy using the appropriate reagents.

Thus the compounds of the present invention effectively inhibit one or more Mps-1 kinases and are therefore suitable for the treatment or prophylaxis of diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses is mediated by Mps-1, more particularly in which the diseases of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune responses, or inappropriate cellular inflammatory responses are haemotological tumours, solid tumours and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

Hydrolytic stability Assay

The hydrolytic stability assay investigates the stability of a compound in an aqueous buffer system. Standard solution stability assay is run in 0.05 M Phosphate buffer at pH 7.4 (pH of blood plasma) at 37°C. As compounds in the GI tract are exposed to a wide variety of pHs any relevant pH (as pH 2 to simulate the acidic condition of the GI tract in the following experiment) can be chosen. Compounds are incubated in relevant solution at 37°C and analyzed

by HPLC immediately after incubation and after 1, 2 and 24 hrs. Degredation rate (decay in %) is calculated by relating peak areas after 1, 2 and 24 hrs to the time zero injection.

Compound is available as 10 mM in DMSO (solution 1). 2.5 µL of solution 1 is dissolved in 1 mL acetonitrile leading to solution 2. Poorly soluble compounds may demand another dilution step of solution 2 (1:5 and 1:10 respectively) in Acetonitrile). Solution 2 is incubated at 37°C in a tempered HPLC autosampler. 1 mL buffer pH 2 is transferred into an HPLC vial. 100 µL of solution 2 is added to the buffer pH 2 solution and mixed thoroughly. Immediately after mixing the combined solution is injected into the HPLC to give the time zero injection. Injections are repeated after 1, 2 and 24 hrs.
The degredation rate (decay in %) is calculated using HPLC software Millennium and Excel respectively.

Example Number	Hydrolysis at pH 2; Decay in % after 24 h
Example01.1	< 10 %
Example01.2	< 10 %
Example01.3	< 10 %
Example01.4	< 10 %
Example01.5	< 10 %
Example01.6	< 10 %
Example01.7	< 10 %
Example01.8	< 10 %
Example01.9	< 10 %
Example01.10	< 10 %
Example01.11	< 10 %
Example01.12	< 10 %
Example01.13	< 10 %
Example01.14	< 10 %
Example01.15	< 10 %
Example01.16	< 10 %
Example01.17	< 10 %
Example01.18	< 10 %

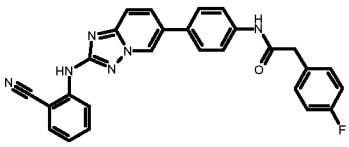
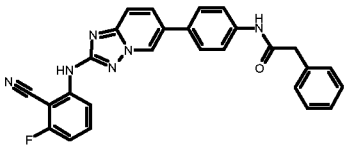
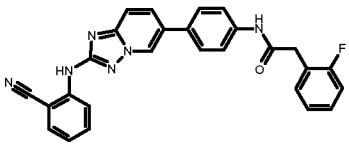
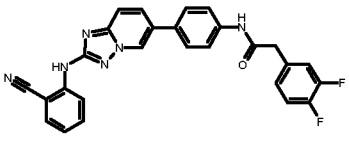
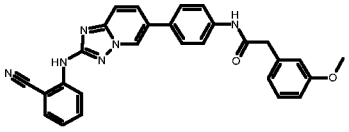
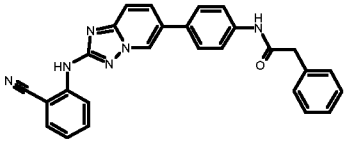
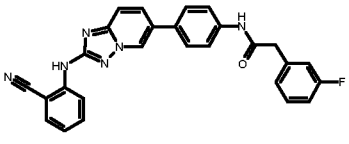
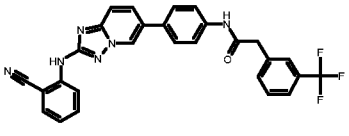
Example01.19	< 10 %
Example01.20	< 10 %
Example01.21	< 10 %
Example01.22	< 10 %
Example01.23	< 10 %
Example01.24	< 10 %
Example01.25	< 10 %
Example01.26	< 10 %
Example01.27	< 10 %
Example01.28	< 10 %
Example01.29	< 10 %
Example02.1	< 10 %
Example02.2	< 10 %
Example02.3	< 10 %
Example02.4	< 10 %
Example02.5	< 10 %
Example02.6	< 10 %
Example02.7	< 10 %
Example02.8	< 10 %
Example02.9	< 10 %
Example02.10	< 10 %
Example02.11	< 10 %
Example02.12	< 10 %
Example02.13	< 10 %
Example02.14	< 10 %
Example02.15	< 10 %
Example02.16	< 10 %
Example02.17	< 10 %
Example02.18	< 10 %
Example02.19	< 10 %
Example02.20	< 10 %
Example02.21	< 10 %
Example02.22	< 10 %
Example02.23	< 10 %
Example02.24	< 10 %
Example03.1	< 10 %
Example04.1	< 10 %
Example05.1	< 10 %
Example06.1	< 10 %

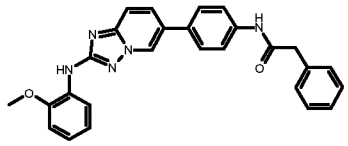
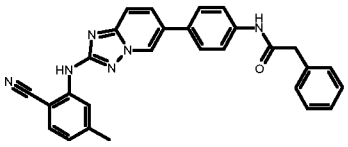
Example06.2	< 10 %
Example06.3	< 10 %
Example06.4	< 10 %
Example06.5	< 10 %
Example07.1	< 10 %
Example08.1	< 10 %

5

Comparison with compounds specified in WO2011/063908

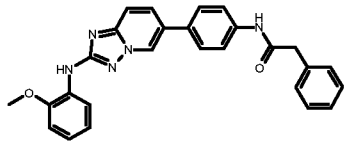
Mps-1 Inhibition in Inhibition Assay with 10 µM ATP:

Structure	No.	Mps-1 Inhibition; Assay with 10 µM ATP; IC_{50} in nM
	1	≤ 1.0
	2	≤ 1.0
	3	≤ 1.0
	4	≤ 1.0
	5	≤ 1.0
	6	≤ 1.0
	7	1.1
	8	1.4

	9	1.6
	10	2.1

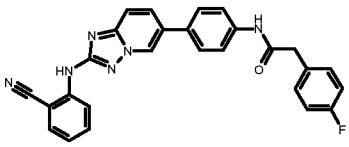
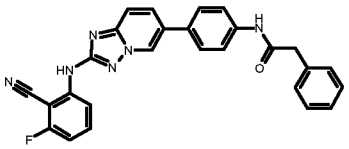
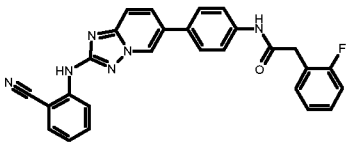
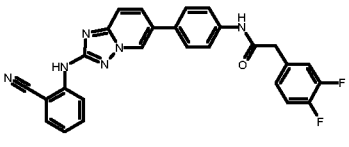
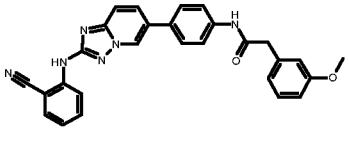
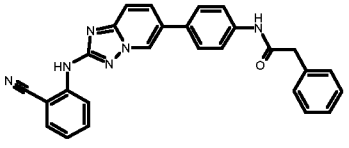
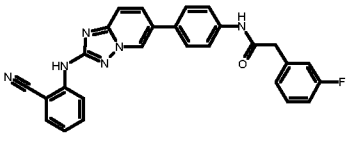
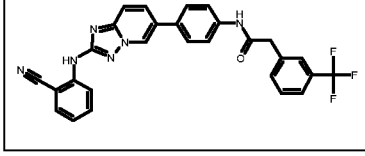
Comparison with compounds specified in WO2011/063908

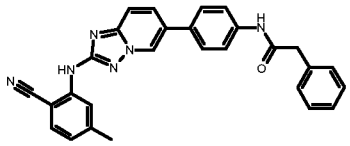
Mps-1 Inhibition in Inhibition Assay with 2 mM ATP:

Structure	No.	Mps-1 Inhibition; Assay with 2 mM ATP; IC_{50} in nM
	9	55

Comparison with compounds specified in WO2011/063908

Hydrolytic stability:

Structure	No.	Hydrolysis at pH 2; Decay in % after 24 h
	1	≥ 90 %
	2	≥ 20 %
	3	≥ 70 %
	4	≥ 70 %
	5	≥ 70 %
	6	≥ 90 %
	7	≥ 70 %
	8	≥ 70 %

	10	≥ 70 %

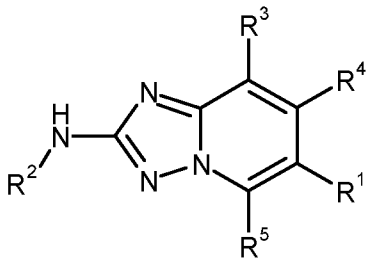
The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of the most potent compounds specified in WO2011/063908, determined in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 10 µM ATP, was lower than 2 nM (more potent than 2 nM). However, all these compounds show either an IC_{50} higher than 30 nM (less potent than 30 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 2 mM ATP, or they show a low hydrolytic stability at pH 2 with more than 15 % decay after 24 h.

The compounds of the present invention are characterized by

- an IC_{50} lower than 2 nM (more potent than 2 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 10 µM ATP, and
- an IC_{50} lower than 30 nM (more potent than 30 nM) in an Mps-1 kinase assay with a concentration of 2 mM ATP, and
- a high hydrolytic stability, with less than 10 % decay after 24 h at pH 2.

CLAIMS

1. A compound of general formula (I) :



(I)

in which:

R^1 represents a phenyl or a pyridyl group

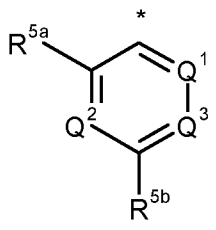
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:

halo-, hydroxy-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 represents a



group;

wherein * indicates the point of attachment of said group with the rest of the molecule;

Q^1 represents a group selected from: N, CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo;

Q^2 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

Q^3 represents a group selected from: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} represents a group selected from:
halo-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, -NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, -O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -$N(R^7)$C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -$N(R^7)$C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -$N(R^7)$S(=O)R^8, -S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7, -N(H)S(=O)$_2R^8$, -$N(R^7)$S(=O)$_2R^8$, -S(=O)$_2$N(H)R^8, -S(=O)$_2NR^8R^7$, -S(=O)(=NR^8)R^7, -S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy-, amino-, cyano-, nitro-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-, halo-C_1-C_4-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_4-alkyl-, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, C_2-C_6-alkenyl-, C_2-C_6-alkynyl-, halo-C_2-C_6-alkenyl-, halo-C_2-C_6-alkynyl-, C_3-C_6-cycloalkyl-, or halo-C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^5 represents a hydrogen atom;

R^6 represents a group selected from C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl), -$(CH_2)_q$-aryl, or -$(CH_2)_q$-heteroaryl,
wherein said group being optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkyl)-, R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl)-O-, aryl-, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O)-, R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8, -S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7,

$-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$,- $S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^7 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6-alkyl- or a C_3-C_6-cycloalkyl- group;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group, wherein said C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_6-cycloalkyl- group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1$-C_3-alkyl)-$C(=O)R^7$, $-N(C_1$-C_3-alkyl)-$C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alkyl-, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkoxy-;

n, m, p,
represent, independently from each other, an integer of 0, 1, 2 or 3;

and

q represents an integer of 0, 1, 2 or 3;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

2. The compound according to claim 1, wherein:

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
R^6-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^6-O-, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$; and

- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8;

R^3 represents a hydrogen atom, halo-, hydroxy-, C_1-C_4-alkyl-, halo-C_1-C_4-alkyl-, or C_1-C_4-alkoxy- group;

R^4 represents a hydrogen atom, halo-, a C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl- or C_1-C_6-alkoxy- group;

R^{5a} represents a group selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, R^8-(C_1-C_6-alkoxy)-, R^8-O-, R^8-S-, R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cycloalkyl)-(CH_2)$_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:
halo-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^1 represents a group selected from: CH, C-(C_1-C_6-alkyl), C-(C_1-C_6-alkoxy), C-halo;

Q^2 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c};
wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:
halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^3 represents a group selected from: N, CH, C-R^{5c},
wherein R^{5c} is selected from the groups consisting of:
halo-, cyano-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7,
-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^6 represents a group selected from:
C_3-C_6-cycloalkyl-, 3- to 10-membered heterocyclyl-, aryl-, heteroaryl-,
-$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(3- to 10-membered heterocyclyl),
-$(CH_2)_q$-aryl, or -$(CH_2)_q$-heteroaryl;
wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-,
C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-,
C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-;

n represents an integer of 0, 1 or 2;

q represents an integer of 0, 1 or 2;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein:

R^1 represents a phenyl group
- which is substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; and
- which is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-;

R^3 and R^4 represent a hydrogen atom;

Q^1 represents CH;

Q^2 represents CH;

Q^3 represents CH or N;

R^{5a} represents a group selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-,C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-,
(C_3-C_6-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} represents a group selected from:
halo-, cyano-, C_1-C_6-alkoxy-, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8,
-C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O)-, R^8-$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^6 represents a group selected from:
-$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cycloalkyl) or -$(CH_2)_q$-aryl;
wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, hydroxy-, cyano-, nitro-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-,
C_1-C_6-alkoxy-, halo-C_1-C_6-alkoxy-, hydroxy-C_1-C_6-alkyl-,
C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-;

n represents an integer of 0, 1 or 2;

q represents an integer of 1 or 2;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

4. The compound according to any one of claims 1, 2 or 3, wherein:

R^6 represents a group selected from:
$-CH_2-(C_3-C_6$-cycloalkyl) or $-CH_2$-aryl;
wherein said group is optionally substituted, one or more times, identically or differently, with a substituent selected from:
halo-, C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkyl-, halo-C_1-C_6-alkoxy-;

n represents an integer of 0 or 1;

q represents an integer of 1;

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

5. The compound according to claim 1, which is selected from the group consisting of:
N,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

N-(4-{2-[(4-cyano-2-methoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-(4-{2-[(2-ethoxy-4-fluorophenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

N-*tert*-butyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide,

N-(2-ethoxyethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-N-(2-hydroxyethyl)benzamide,

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide,

3-ethoxy-*N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methoxybenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methoxybenzamide,

N-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methyl-benzamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide,

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide,

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide,

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]benzamide,

N-*tert*-butyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

N,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

N,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-propoxybenzamide,

3-(cyclopropylmethoxy)-*N*,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide,

N,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-isopropoxybenzamide,

N,*N*-diethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2-methoxyethoxy)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methoxybenzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methoxybenzamide,

N-{2-[acetyl(methyl)amino]ethyl}-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

N-(2-ethoxyethyl)-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-[2-(methylamino)ethyl]benzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

N-*tert*-butyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide,

4-{2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide,

N-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

N-*tert*-butyl-3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

4-(2-{[4-(dimethylamino)-2-methylphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

2-fluoro-*N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-2-methylbenzamide,

2-chloro-*N*-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]benzamide,

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-ethylbenzamide,

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-ethoxy-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-[(6-{4-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

N-ethyl-4-[(6-{4-[(3-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({4-[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl]-2-methoxyphenyl}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]-2-methoxybenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

N-[4-(2-{[2-ethoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[2-ethoxy-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

4-(2-{[2-ethoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

4-(2-{[2-ethoxy-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-N-(4-fluorobenzyl)benzamide,

4-(2-{[2-(cyclopropyloxy)-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-methyl-4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-methoxy-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

2-(2,4-difluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-(2,4-difluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*,*N*-dimethylbenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

N-(2-fluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

N-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

N-(2,2-difluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxy-*N*-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(3-fluoropropyl)-3-methoxybenzamide,

N-[4-(2-{[5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(2-{[5-fluoro-2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[4-(*tert*-butylsulfamoyl)-2-methoxyphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-(4-{2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}-phenyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-methylbenzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethoxy-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}-phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(methylsulfinyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-(trifluoromethoxy)benzamide,

N-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-fluorophenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methylbenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

N-(2-fluoroethyl)-4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-3-methylbenzamide,

4-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-*N*,*N*,3-trimethylbenzamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-{4-[2-({2-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]phenyl}acetamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-(4-{2-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)acetamide,

N-[4-(2-{[4-(dimethylamino)-2-methylphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-ethyl-5-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-4-methylpyridine-2-carboxamide,

5-{[6-(4-{[(4-fluorophenyl)acetyl]amino}phenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]amino}-4-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine-2-carboxamide,

N-[4-(2-{[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

2-(4-chlorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-[4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)phenyl]-2-phenylacetamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxybenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methoxybenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*,*N*-dimethylbenzamide,

N-(2,2-difluoroethyl)-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxybenzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(3-fluoropropyl)-3-methoxybenzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

4-(2-{[4-(*tert*-butylsulfamoyl)-2-methoxyphenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]benzamide,

3-ethoxy-*N*-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-*N*-methylbenzamide,

3-ethoxy-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pyridin-2-yl)amino]-*N*-(2-fluoroethyl)benzamide,

N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-(trifluoromethoxy)benzamide,

4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(ethylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

4-(2-{[2-(difluoromethoxy)-4-fluorophenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)benzamide,

N-ethyl-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methylbenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amino]-3-methylbenzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

4-[(6-{4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-*N*-(2-fluoroethyl)-3-methylbenzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-[2-({2-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-{2-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl}benzamide,

4-[(6-{4-[(4-chlorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

N-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-chlorobenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

4-(2-{[2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamide,

N-(4-methylbenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-methylbenzyl)-4-(2-{[2-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

4-[(6-{4-[(2,4-difluorobenzyl)carbamoyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide,

N-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-4-(2-{[4-(methylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)phenyl]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)-2-methoxybenzamide,

2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[2-methoxy-4-(*S*-methylsulfonimidoyl)phenyl]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[2-methoxy-4-(*S*-methylsulfonimidoyl)phenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

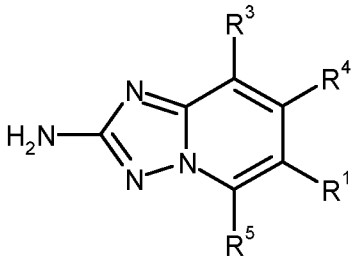
2-(4-fluorophenyl)-*N*-[4-(2-{[4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)phenyl]acetamide,

and

N-(4-fluorobenzyl)-4-(2-{[4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl)benzamide,

or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, or a mixture of same.

6. A method of preparing a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 5, in which method an intermediate compound of general formula (5) :



(5)

in which R^1, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5,

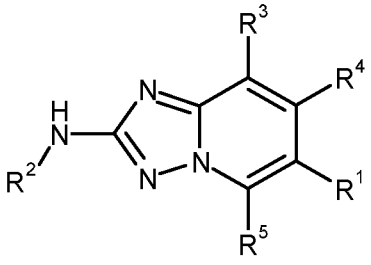
is allowed to react with an aryl halide of general formula (5a) :

R^2-Y

(5a)

in which R^2 is as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5, and Y represents a leaving group, such as a halogen atom or a trifluoromethylsulphonyloxy or nonafluorobutylsulphonyloxy group for example,

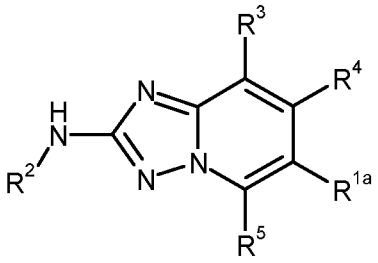
thus providing a compound of general formula (I) :



(I)

in which R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5.

7. A method of preparing a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 5, in which method an intermediate compound of general formula (7) :



(7)

in which R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5, and R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound,

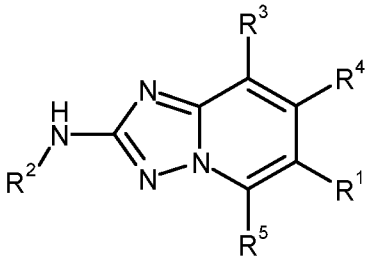
is allowed to react with a compound of general formula :

$$R^{1b}\text{-}X$$

(7a)

in which R^{1b} is $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, and X is a suitable functional group via which the R^{1b} of the R^{1b}-X compound (7a) can be coupled, via a coupling reaction, such as an amide coupling reaction for example, onto the $-NH_2$ substituent bound to the aryl group R^{1a} of compound (7), thereby replacing said X with said R^{1a},

thus providing a compound of general formula (I) :



(I)

in which R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5.

8. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, for use in the treatment or prophylaxis of a disease.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 5, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10. A pharmaceutical combination comprising :

- one or more compounds according to any one of claims 1 to 5, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same ;

and

- one or more agents selected from : a taxane, such as Docetaxel, Paclitaxel, or Taxol; an epothilone, such as Ixabepilone, Patupilone, or Sagopilone; Mitoxantrone; Predinisolone; Dexamethasone; Estramustin; Vinblastin; Vincristin; Doxorubicin; Adriamycin; Idarubicin; Daunorubicin; Bleomycin; Etoposide; Cyclophosphamide; Ifosfamide; Procarbazine; Melphalan; 5-Fluorouracil; Capecitabine; Fludarabine; Cytarabine; Ara-C; 2-Chloro-2´-deoxyadenosine; Thioguanine; an anti-androgen, such as Flutamide, Cyproterone acetate, or Bicalutamide; Bortezomib; a platinum derivative, such as Cisplatin, or Carboplatin; Chlorambucil; Methotrexate; and Rituximab.

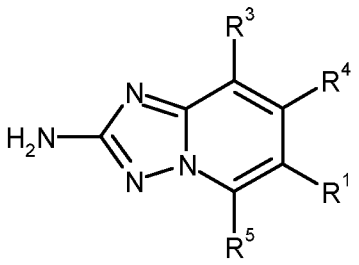
11. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof,

particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, for the prophylaxis or treatment of a disease.

12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5, or a stereoisomer, a tautomer, an N-oxide, a hydrate, a solvate, or a salt thereof, particularly a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of same, for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease.

13. Use according to claim 8, 11 or 12, wherein said disease is a disease of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, an inappropriate cellular immune response, or an inappropriate cellular inflammatory response, particularly in which the uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune response, or inappropriate cellular inflammatory response is mediated by Mps-1, more particularly in which the disease of uncontrolled cell growth, proliferation and/or survival, inappropriate cellular immune response, or inappropriate cellular inflammatory response is a haemotological tumour, a solid tumour and/or metastases thereof, *e.g.* leukaemias and myelodysplastic syndrome, malignant lymphomas, head and neck tumours including brain tumours and brain metastases, tumours of the thorax including non-small cell and small cell lung tumours, gastrointestinal tumours, endocrine tumours, mammary and other gynaecological tumours, urological tumours including renal, bladder and prostate tumours, skin tumours, and sarcomas, and/or metastases thereof.

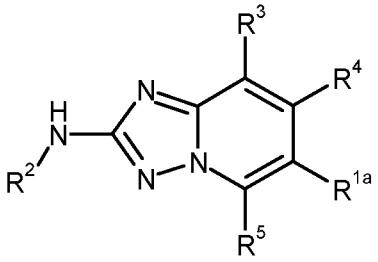
14. A compound of general formula (5) :



(5)

in which R^1, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5.

15. A compound of general formula (7) :



(7)

in which R^2, R^3, R^4, and R^5 are as defined for the compounds of general formula (I) in any one of claims 1 to 5, and R^{1a} is an aryl group to which an $-NH_2$ substituent is bound.

16. Use of a compound of general formula (5) according to claim 14 for the preparation of a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.

17. Use of a compound of general formula (7) according to claim 15 for the preparation of a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2011/063908 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE) 3 June 2011 (2011-06-03) cited in the application page 3, line 19 - page 4, line 5; examples -----	1-17
A	WO 2008/025821 A1 (CELLZOME UK LTD [GB]; WILSON FRANCIS [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KA) 6 March 2008 (2008-03-06) cited in the application page 7, line 10 - page 7, line 15; claims; examples -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 2012	10/07/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/056914

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011063908 A1	03-06-2011	AR 079166 A1	28-12-2011
		EP 2343297 A1	13-07-2011
		WO 2011063908 A1	03-06-2011
WO 2008025821 A1	06-03-2008	AU 2007291190 A1	06-03-2008
		CA 2662074 A1	06-03-2008
		EP 2057158 A1	13-05-2009
		JP 2010501633 A	21-01-2010
		SG 174086 A1	29-09-2011
		US 2010227800 A1	09-09-2010
		WO 2008025821 A1	06-03-2008

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
26 de octubre de 2012 (26.10.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/143329 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/EP2012/056914

(22) Fecha de la presentación internacional
16 de abril de 2012 (16.04.2012)

(25) Idioma de la presentación: inglés

(26) Idioma de la publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad
11 163 342.6 21 de abril de 2011 (21.04.2011) EP
11 167 872.8 27 de mayo de 2011 (27.05.2011) EP

(71) Solicitante (*para todos los estados designados con excepción de US)* **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: *(solamente para US)* **SCHULZE, Volker** [DE/DE]; Emil-Czekowski-Str. 5, 16562 Bergfelde (DE). **KOSEMUND, Dirk** [DE/DE]; Klutstr. 14, 12587 Berlin, (DE). **WENGNER, Antje, Margret** [DE/DE]; Borkumstr. 12 e, 13189 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE], Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **STÖCKIGT, Detlef** [DE/DE]; Clara-Zetkin-Str. 27, 14471 Potsdam (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Jahnstr. 13, 10967 Berlin (DE). **SCHIROK, Hartmut** [DE/DE]; Pestalozzistr. 39a, 40764 Langenfeld (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Emser Str. 3, 10719 Berlin, (DE).

(74) Representante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Estados designados *(en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible):*AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

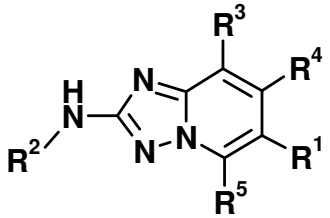
(84) Estados designados: *(en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible*): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según regla 4.17:
- en referencia al derecho de la solicitante para solicitar una patente y obtenerla (regla 4.17 cifra ii)

Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional (art. 21(3)).

(54) Título: TRIAZOLOPIRIDINAS

(57) Resumen: Compuestos de triazolopiridina de la fórmula general (I)



(I),

donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los valores que se definen en la descripción y en las reivindicaciones. Métodos para preparar dichos compuestos. Composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Uso de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad. Compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos.

TRIAZOLOPIRIDINAS

La presente invención se relaciona con compuestos de triazolopiridina que tienen la fórmula general (I), tal como se describe y se define en la presente, con métodos para preparar dichos compuestos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, y también con compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (que también se conoce como quinasa de tirosina y treonina, TTK). Mps-1 es una quinasa de Ser/Thr con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación de la mitosis (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), que permite asegurar una segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A *et al*., Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del aparato del huso a través de sus cinetocoros. El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, por lo que impide que las células en mitosis ingresen en la anafase, y que de esta

manera completen la división los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula ingresa en la anafase y procede en la mitosis. El punto de verificación de la mitosis consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (con deficiencias en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (con una brotación no inhibida por el benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la quinasa Mps-1 y otros componentes, muchos de los cuales se sobreexpresan en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B *et al.*, Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación de la mitosis ha sido demostrada a través de un silenciamiento con ARNph, por medio de la genética química y con inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N *et al.*, PLos ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Hay numerosas evidencias que permiten establecer una relación entre una función reducida pero incompleta del punto de verificación de la mitosis y la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008,

1786, 4-14]. En contraste, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de verificación de la mitosis da como resultado la agregación severamente inapropiada de los cromosomas de las células tumorales y la inducción de la apoptosis en ellas [Kops GJ *et al.*, Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cicle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resisance Updates, 2007, 10, 162-81]. Entonces, la anulación del punto de verificación de la mitosis a través de la inhibición farmacológica de la quinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación de la mitosis representa un nuevo abordaje para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos, o de otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

En los antecedentes técnicos se han descripto diversos compuestos que presentan un efecto de inhibición sobre la quinasa Mps-1.

En WO 2009/024824 A1 se describen 2-anilinopurin-8-onas como inhibidores de Mps-1 que pueden usarse en el tratamiento de trastornos proliferativos. En WO 2010/124826 A1 se describen compuestos de imidazoquinoxalina sustituida como inhibidores de la quinasa Mps-1 o de TTK. En WO 2011/026579 A1 se describen aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1.

Se han descripto compuestos de triazolopiridina para el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades.

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) se relaciona con de-

rivados de triazol como inhibidores de quinasas, especialmente como inhibidores de ITK o de PI3K, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios o alérgicos. Por ejemplo, se ha establecido que estos derivados de triazol poseen un sustituyente de amida, de urea, de carbamato o alifático en la posición 2.

En WO 2009/010530 A1 se describen compuestos de heteroarilo bicíclico y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa. Entre otros compuestos, también se mencionan las triazolopiridinas sustituidas.

En WO 2009/027283 A1 se describen compuestos de triazolopiridina y su uso como inhibidores de la ASK (quinasa reguladora de la señalización de la apoptosis) en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y de enfermedades neurodegenerativas.

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) se relaciona con compuestos de [1,2,4] -triazolo-[1,5-a] -piridina y de [1,2,4] -triazolo-[1,5-c] -pirimidina que inhiben la función de las quinasas de tirosina receptoras AXL, y con el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por las quinasas de tirosina receptoras AXL, que pueden mejorar al inhibirse la función de las quinasas de tirosina receptoras AXL, etcétera, incluyendo afecciones proliferativas como el cáncer y otras. Por ejemplo, se ha establecido que estos compuestos poseen un sustituyente en la posición 5 y un sustituyente en la posición 2.

WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) se relaciona con [1,2,4] -triazolo-[1,5-a] -piridinas que son útiles como inhibidores selectivos de quinasas, con métodos para

producir estos compuestos y con métodos para tratar o mejorar trastornos mediados por quinasas.

Sin embargo, en los antecedentes técnicos anteriores no se describen los compuestos de triazolopiridina de la fórmula general (I) de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de éstos, o mezclas que los contengan, como se los describe y se los define en las reivindicaciones, y llamados “compuestos de la presente invención” en el presente texto, ni su actividad farmacológica.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva la quinasa Mps-1, por lo que pueden ser usados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis

cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

WO2011/063908 también se relaciona con compuestos de triazolopiridina como inhibidores de Mps-1. La eficacia para inhibir la quinasa Mps-1 se midió en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de 10 µM de adenosina trifosfato (ATP).

La concentración celular de ATP en mamíferos está en el rango milimolar. Por lo tanto es importante que una sustancia droga sea también eficaz para inhibir la quinasa Mps-1 en un ensayo de quinasa con una concentración de ATP en el rango milimolar, por ejemplo ATP 2 mM, con el objetivo de alcanzar potencialmente un efecto antiproliferativo en un ensayo celular.

Para la administración oral es esencial que una sustancia droga sea estable hidrolíticamente en medio ácido, por ejemplo a pH 2, para evitar la hidrólisis del compuesto droga antes de la absorción.

La media concentración inhibitoria máxima (IC_{50}) de los compuestos más potentes especificados en WO2011/063908, determinada en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 10 µM, fue menor que 2 nM (más potente que 2 nM).

Sin embargo, todos estos compuestos mostraron una IC_{50} mayor que 30 nM (menos potente que 30 nM) en un ensayo de quinasa

Mps-1 con una concentración de ATP 2 mM, o mostraron una estabilidad hidrolítica baja a pH 2 con más del 15 % de decaimiento luego de 24 horas.

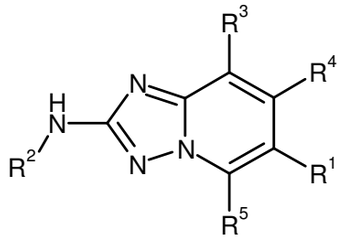
Sorprendentemente se encontró, que los compuestos de la presente invención se caracterizan por

- una menor IC_{50} que 2 nM (más potente que 2 nM) en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 10 µM, y
- una menor IC_{50} que 30 nM (más potente que 30 nM) en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 2 mM, y
- una estabilidad hidrolítica alta, con menos del 10 % de decaimiento luego de 24 horas a pH 2.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas. Estos hallazgos inesperados dan lugar a la presente invención de selección. Los compuestos de la presente invención son seleccionados necesariamente de la fórmula general de WO2011/063908 debido a sus propiedades inhibitorias y de estabilidad superiores.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos novedosos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo fenilo o piridilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

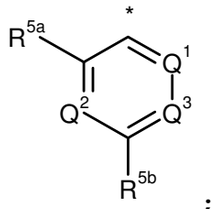
R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-,

-N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-(C_1-C_6-alquilo),

C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo;

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, -NR^8R^7,

R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi),

R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo),

R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquil)-O-,-O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-,

-C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -$N(R^7)C(=O)R^8$,

-N(H)C(=O)NR^8R^7, -$N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8,

-C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -$N(R^7)S(=O)R^8$,

-S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7, -N(H)$S(=O)_2R^8$, -$N(R^7)S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2N(H)R^8$, -$S(=O)_2NR^8R^7$, -S(=O)(=NR^8)R^7, -S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi,

halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo,

halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo,

halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre C_3-C_6-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cicloalquilo),

$-(CH_2)_q$-(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), $-(CH_2)_q$-arilo, o

$-(CH_2)_q$-heteroarilo de entre 3 y 10 miembros,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi),

R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo),

R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquil)-O-, arilo, R^8-O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$,

$-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$,

$-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$,

$-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$,- $S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil)-$C(=O)R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil)-$C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alquilo, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

n, m, p,

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2 o 3;

y

q representa el entero 0, 1, 2 o 3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) inhiben eficazmente la quinasa Mps-1 - incluso a altas concentraciones de ATP - y muestran una estabilidad hidrolítica alta. La presente invención se relaciona con los compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) como se describe y define en la presente, con métodos para preparar dichos compuestos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos en la manufactura de una composición far-

macéutica para tratar o prevenir una enfermedad y con compuestos intermediarios útiles en la preparación de los compuestos mencionados. Las formas de realización preferidas de la presente invención se especifican más adelante en la presente así como en las reivindicaciones dependientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos mencionados en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno” o “halo-” debe entenderse como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “C_1-C_6-alquilo” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono (“C_1-C_4-alquilo”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono (“C_1-C_3-alquilo”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

El término “halo-C_1-C_6-alquilo” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o rami-

ficado saturado en el cual el término “C_1-C_6-alquilo” tiene los valores que se definen precedentemente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de igual o diferente manera, por ejemplo un átomo de halógeno en forma independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$.

El término “C_1-C_6-alcoxi” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula $-O-(C_1$-C_6-alquilo), en el cual el término “C_1-C_6-alquilo” tiene los valores que se definen precedentemente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

El término “halo-C_1-C_6-alcoxi” debe entenderse preferentemente como un grupo C_1-C_6-alcoxi lineal o ramificado saturado monovalente, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, o $-OCH_2CF_3$.

El término “C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo” debe entenderse preferentemente como un grupo C_1-C_6-alquilo, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un grupo C_1-C_6-alcoxi, como se define precedentemente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxial-

quilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, tert-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo lineal o ramificado monovalente saturado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo es, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, o $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

El término "C_2-C_6-alquenilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y el cual tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquenilo"), debiéndose entender que en el caso en el cual dicho grupo alquenilo contiene más de una unión doble, luego dichas uniones dobles pueden estar aisladas o conjugadas entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-

metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-

propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "C_2-C_6-alquinilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquinilo"). Dicho grupo C_2-C_6-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término "C_3-C_6-cicloalquilo" debe entenderse preferente-

mente como un anillo mono o bicíclico saturado monovalente que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono (“C_3-C_6-cicloalquilo”). Dicho grupo C_3-C_6-cicloalquilo es por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo hidrocarburo bicíclico. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente una o más uniones dobles por ejemplo cicloalquenilo, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, donde la unión entre dicho anillo y el resto de la molécula puede ser con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, tanto saturado como insaturado.

El término “anillo heterocíclico”, según se lo utiliza en el término “anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros”, o “anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros” o “anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros”, por ejemplo, según se lo utiliza en la definición de compuestos de fórmula general (I) como se define aquí, debe entenderse como un anillo mono, bi o policíclico saturado o parcialmente infatuado que contiene un átomo de nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno es el punto de unión de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno opcionalmente contiene además 1 ó 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, NR’, donde R’ ´representa C_1-C_6-alquilo-, C_3-C_6-cicloalquilo-, -C(=O)-(C_1-C_6-alquilo) o -C(=O)-(C_1-C_6-cicloalquilo). Particularmente, sin limitarse al mismo, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo

azetidinilo, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros, tal como un anillo pirrolidinilo, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros, tal como un anillo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, por ejemplo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepanilo, por ejemplo, o un anillo de 8, 9 ó 10 miembros, tal como un anillo cicloheptilaminilo, ciclooctilaminilo, o ciclononilaminilo, respectivamente, por ejemplo; donde se reitera que cualquiera de los anillo que contienen un átomo de nitrógeno precedentemente mencionados puede contener además 1 ó 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, NR', donde R' es como se definió anteriormente. Como se menciona precedentemente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser bicíclico, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo), o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, o por ejemplo. Como se menciona precedentemente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser parcialmente insaturado, por ejemplo puede contener una o más uniones dobles, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o, puede ser fusionado con benzo, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, monovalente

que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, NR', donde R' representa un grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, -C(=O)-(C_1-C_6-alquilo) o -C(=O)-(C_1-C_6-cicloalquilo). Particularmente, dicho anillo puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo precedentemente mencionados (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo precedentemente mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"). Dicho anillo heterocicloalquilo es por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo monocíclico tal como un grupo oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, o quinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocicloalquilo puede contener una o más uniones dobles, por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidro-1,3-oxazolilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazolilo, o puede ser fusionado a benzo.

El término "arilo" debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "C_6-C_{14}-arilo"),

particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo “C_6-arilo”), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo “C_9-arilo”), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo “C_{10}-arilo”), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo “C_{13}-arilo”), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo “C_{14}-arilo”), por ejemplo un grupo antranilo.

El término “heteroarilo” se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono o bicíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinoli-

nilo, etc.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, *etc*. Más particularmente, heteroarilo se selecciona entre piridilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolinilo, benzotienilo, pirazolilo, o furanilo.

El término “alquileno” se entiende preferentemente como una cadena hidrocarburo opcionalmente sustituida (o “conector”) que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo $-CH_2-$ opcionalmente sustituido (“metileno” o “conector de un único miembro” o, por ejemplo $-C(Me)_2-$), $-CH_2-CH_2-$ (“etileno”, “dimetileno”, o “conector de dos miembros”), $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (“propileno”, “trimetileno”, o “conector de tres miembros”), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (“butileno”, “tetrametileno”, o “conector de cuatro miembros”), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (“pentileno”, “pentametileno” o “conector de cinco miembros”), o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (“hexileno”, “hexametileno”, o conector de seis miembros”). Particularmente, dicho conector alquileno tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, más particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.

El término “C_1-C_6”, según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de “C_1-C_6-alquilo”, “C_1-C_6-haloalquilo”, “C_1-C_6-alcoxi”, o “C_1-C_6-haloalcoxi” debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse ade-

más que dicho término "C_1–C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_1–C_6, C_2–C_5, C_3–C_4, C_1–C_2, C_1–C_3, C_1–C_4, C_1–C_5, C_1–C_6; particularmente C_1–C_2, C_1–C_3, C_1–C_4, C_1–C_5, C_1–C_6; más particularmente C_1–C_4; en el caso de "C_1–C_6-haloalquilo" o "C_1–C_6-haloalcoxi" aún más particularmente C_1–C_2.

De manera similar, según se lo utiliza aquí, el término "C_2–C_6", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "C_2–C_6-alquenilo" y "C_2–C_6-alquinilo", debe entenderse como un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C_2–C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_2–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_2–C_3, C_2–C_4, C_2–C_5; particularmente C_2–C_3.

Además, según se lo utiliza aquí, el término "C_3–C_6", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3–C_6-cicloalquilo", debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C_3–C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_3–C_6, C_4–C_5, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_6, C_5–C_6; particularmente C_3–C_6.

Como se lo usa en la presente, el término "grupo saliente" hace referencia a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferible-

mente, el grupo saliente se selecciona del grupo que comprende un grupo halógeno, particularmente cloro, bromo o iodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanosulfoniloxilo, (4-bromo-benceno)sulfoniloxilo, (4-nitro-benceno)sulfoniloxilo, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxilo, (4-isopropil-benceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfoniloxilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxilo, (4-tert-butil-benceno)sulfoniloxilo, benzenosulfoniloxilo y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxilo.

Como se lo usa en la presente, el término “una o más veces”, por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como “una, dos, tres, cuatro o cinco veces”, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En de-

terminados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltártarico, ditoluiltartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada.

Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* **45**, 11-30, 1976).

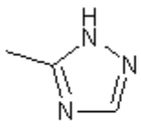
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada usual o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e iodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I and ^{131}I,

respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las cuales se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en los estudios de distribución en tejidos de drogas y/o sustratos. Los isótopos tritiados y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad para prepararlos y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede generar ciertas ventajas terapéuticas que resulten de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden se preferido en ciertas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden generalmente ser preparadas por procedimientos convencionales conocidos por una persona con experiencia en el arte tal como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descriptas en los ejemplos a continuación usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

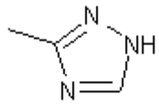
La presente invención abarca todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un único estereoisómero de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un único enantiómero o un único diastereómero, puede efectuarse con cualquier método conocido en la técnica, tal como la cromatografía, especialmente, por ejemplo, la cromatografía quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto

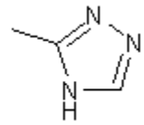
de la presente invención que contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o incluso como una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad. Cualquier compuesto que contenga una unidad de triazol, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H, como un tautómero 4H o incluso como una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad.



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

La presente invención abarca todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como aquellos compuestos de la presente invención que presentan al menos un nitrógeno oxidado. La presente invención abarca todos los N-óxidos posibles.

La presente invención también se relaciona con las formas útiles de los compuestos que se describen en la presente, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, las prodrogas, las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los co-precipitados.

Cuando los compuestos de la presente invención contengan solventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina, podrán existir como un hidrato o como un solvato. La

cantidad de los solventes polares, particularmente del agua, puede presentan en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención abarca todos estos hidratos o solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas libres, por ejemplo, como una base libre, como un ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de sales. Dichas sales pueden ser cualquier sal, que puede ser una sal de adición ácida orgánica o inorgánica, particularmente una sal de adición ácida orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, lo que constituye el uso habitual en la farmacia.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que contiene un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico, acético, ace-

toacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxi-etanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftaleno-sulfónico, naftalenodisulfonico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicero-fosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros,

bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Aquellos versados en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

Como se lo usa en la presente, el término “éster que puede hidrolizarse *in vivo*” se interpreta como un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de C_1-C_6 alcoximetilo, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de C_1-C_6 alcanoiloximeti-

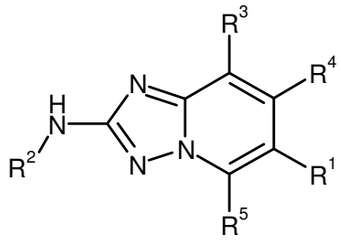
lo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_3-C_8 cicloalcoxi-carboniloxi-C_1-C_6 alquilo, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_1-C_6-alcoxicarboniloxietilo, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *en vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *en vivo* para dar el grupo hidroxi madre. Los ejemplos de ésteres de [alfa] -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *en vivo* para hidroxi comprende alcanoilo. benzoilo fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención abarca todos estos ésteres.

Además, la presente invención abarca todas las formas cristalinas o las formas polimórficas posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden ser formas polimórficas individuales o mezclas de más de una forma polimórfica, en cualquier proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención

comprende compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo fenilo o piridilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

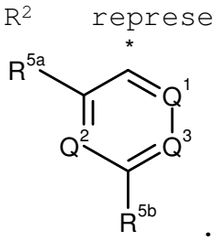
R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-,

-N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-(C_1-C_6-alquilo),

C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo;

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, -NR^8R^7,

R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi),

R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo),

R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquil)-O-,-O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8,

-N(H)C(=O)NR^8R^7, -N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8,

-C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8,

-S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7, -N(H)$S(=O)_2R^8$, -N(R^7)$S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2$N(H)R^8, -$S(=O)_2NR^8R^7$, -S(=O)(=NR^8)R^7, -S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo,

halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi,
halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo,
halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo,
halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre C_3-C_6-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cicloalquilo),
-$(CH_2)_q$-(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), -$(CH_2)_q$-arilo, o
-$(CH_2)_q$-heteroarilo de entre 3 y 10 miembros,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,
C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,
C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,
R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi),

R^8–$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$–O–, R^8–(C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo), R^8–(C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquil)–O–, arilo, R^8–O–, –C(=O)R^8, –C(=O)O–R^8, –OC(=O)–R^8, –N(H)C(=O)R^8, –N(R^7)C(=O)R^8, –N(H)C(=O)NR^8R^7, –N(R^7)C(=O)NR^8R^7, –NR^8R^7, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S–, R^8–S(=O), R^8–$S(=O)_2$–, –N(H)S(=O)R^8, –N(R^7)S(=O)R^8, –S(=O)N(H)R^8, –S(=O)NR^8R^7, –N(H)$S(=O)_2R^8$, –N(R^7)$S(=O)_2R^8$, –$S(=O)_2$N(H)R^8, –$S(=O)_2$NR^8R^7, –S(=O)(=NR^8)R^7,– S(=O)(=NR^7)R^8, –N=S(=O)(R^8)R^7;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1–C_6–alquilo o un grupo C_3–C_6–cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, –NHR^7, –NR^7R^7, –N(C_1–C_3–alquil)–C(=O)R^7, –N(C_1–C_3–alquil)–C(=O)OR^7, C_1–C_3–alquilo, R^7–$S(=O)_2$–, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alcoxi;

n, m, p,

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2 o 3;

y

q representa el entero 0, 1, 2 o 3.

Como se ha definido, R^1 es un grupo fenilo o piridilo sustituido. Preferentemente, R^1 es un grupo fenilo sustituido.

En una realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-,

-N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6,

-N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi.

En una realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente $-N(H)C(=O)R^6$, y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.

En una realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente $-C(=O)N(H)R^6$, y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, –N(H)C(=O)R^8, –N(H)C(=O)NR^8R^7, –C(=O)N(H)R^8, –N(H)S(=O)$_2R^8$.

En una realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

– que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente –N(H)C(=O)R^6, y

– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi.

En una realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

– que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente –C(=O)N(H)R^6, y

– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

– que está sustituido, en posición para al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, con

–N(H)C(=O)R^6; y

– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado–

do entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, –N(H)C(=O)R^8, –N(H)C(=O)NR^8R^7, –C(=O)N(H)R^8, –N(H)S(=O)$_2R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

– que está sustituido, en posición para al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, con

–C(=O)N(H)R^6; y

– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, –N(H)C(=O)R^8, –N(H)C(=O)NR^8R^7, –C(=O)N(H)R^8, –N(H)S(=O)$_2R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido en posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se ilustra en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado entre:

R^6–(C_1–C_6–alcoxi), R^6–O–, –C(=O)R^6, –C(=O)O–R^6, –N(H)C(=O)R^6, –N(H)C(=O)NR^6R^7, –NR^6R^7, –C(=O)N(H)R^6, –C(=O)NR^6R^7, R^6–S–, R^6–S(=O)$_2$–,

–N(H)S(=O)$_2R^6$, –S(=O)$_2$N(H)R^6; y

– que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido en posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se ilustra en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido en posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se ilustra en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado entre:

-N(H)C(=O)R^6, -C(=O)N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido en posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se ilustra en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado entre:

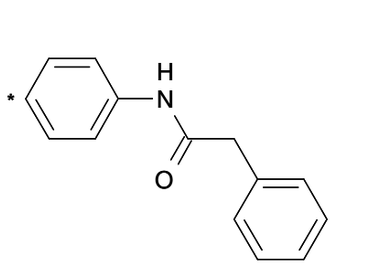
$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

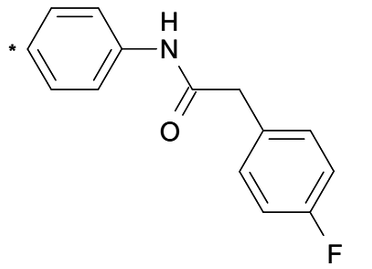
halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

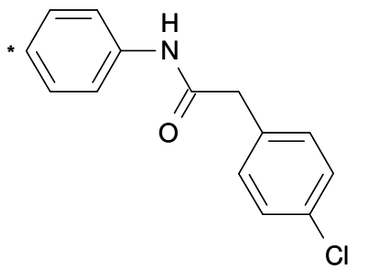
R^1 representa un grupo seleccionado entre:



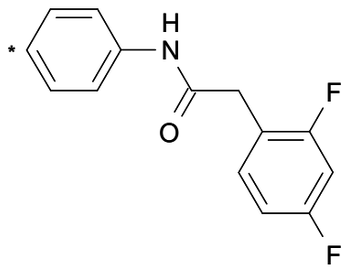
,



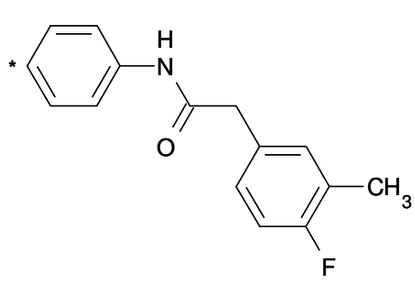
,



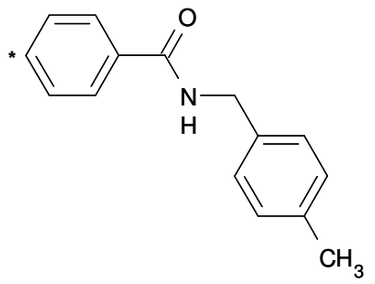
,



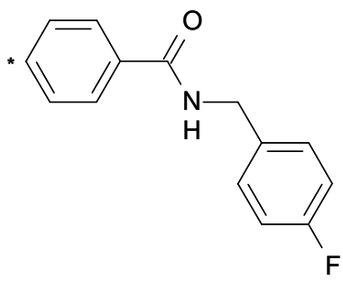
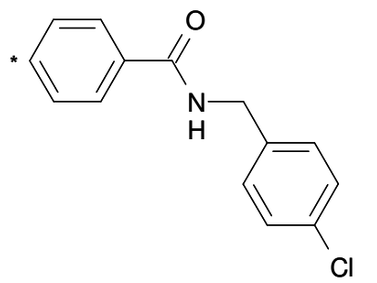
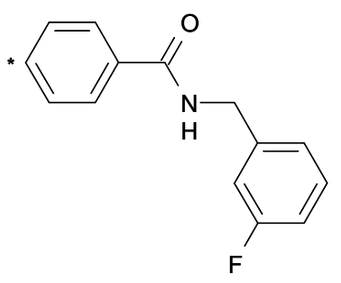
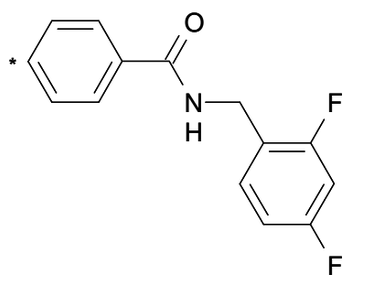
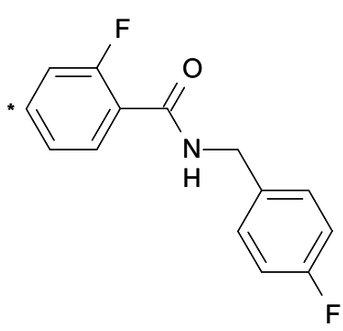
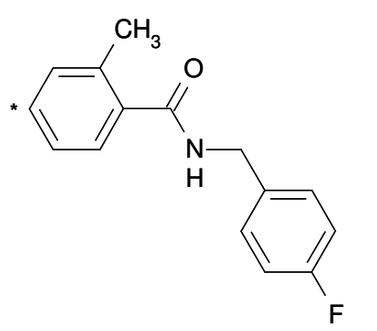
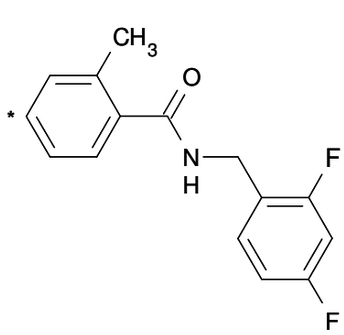
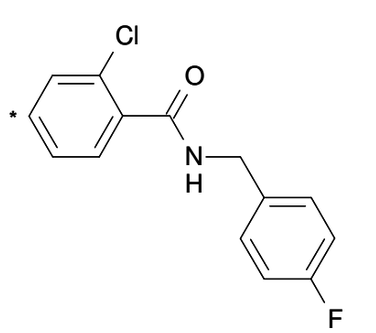
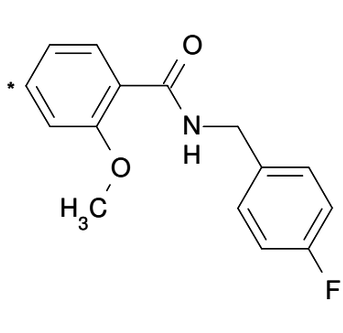
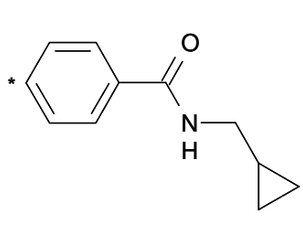
,



,



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el res-

to de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: CH, C-(C_1-C_6-alquilo), C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo.

Preferentemente, Q^1 representa CH.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-R^{5c}; donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O), R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferentemente, Q^2 representa CH.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-R^{5c}, donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O), R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferentemente, Q^3 representa CH o N.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

Q^1 y Q^2 representan CH, y Q^3 representa CH o N.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^3 representa un átomo de hidrógeno, halo, hidroxi, C_1-C_4-alquilo,
halo-C_1-C_4-alquilo, o C_1-C_4-alcoxi.

Preferentemente, R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^4 representa un átomo de hidrógeno, halo, un grupo C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo o C_1-C_6-alcoxi.

Preferentemente, R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:
halo, C_1-C_6-alquilo,C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi,
hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,
halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, R^8-S-,
R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-.

Preferentemente, R^{5a} se selecciona entre:
halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi,
C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,
(C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-.

Más preferentemente, R^{5a} se selecciona entre:

F-, metilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi,
ciclopropil-O-, ciclopropil-CH_2-O-, CH_3-O-CH_2CH_2-O-, CHF_2-O-,
CF_3-O-,
CF_3CH_2-O-.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo C_1–C_6–alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo C_1–C_3–alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo halo–C_1–C_6–alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo halo–C_1–C_3–alcoxi.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5a} representa un grupo (C_3–C_6–cicloalquil)–$(CH_2)_n$–O–.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, nitro, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, R^8–O–, –C(=O)R^8, –C(=O)O–R^8, –N(H)C(=O)R^8, –N(R^7)C(=O)R^8, –N(H)S(=O)$_2R_8$, –NR^8R^7, –NR^7R^7, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–S(=O)$_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8.

Preferentemente, R^{5b} se selecciona entre:

halo, ciano, –NR^7R^7, C_1–C_6–alcoxi, –N(H)C(=O)R^8,–N(R^7)C(=O)R^8, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–S(=O)$_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8, hidroxi–C_1–C_6–alquilo, –N(H)S(=O)$_2R_8$.

Más preferentemente, R^{5b} se selecciona entre:

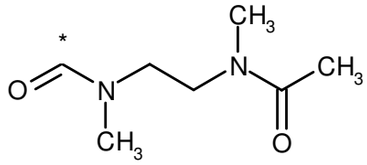
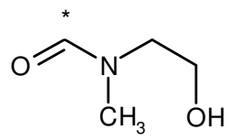
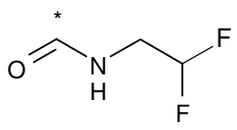
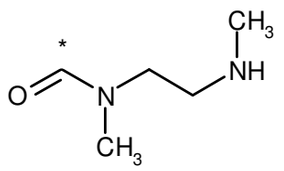
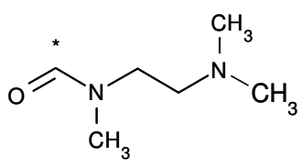
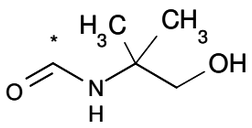
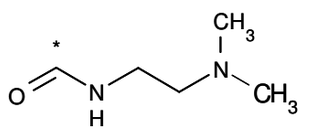
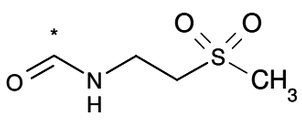
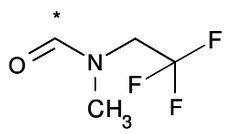
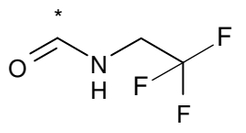
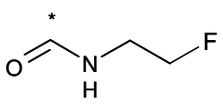
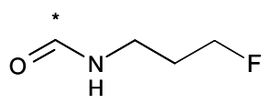
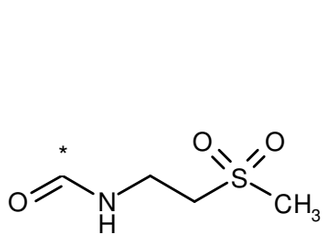
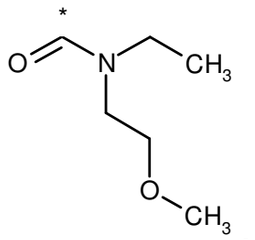
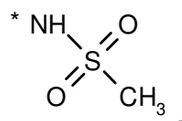
fluoro-, ciano, metoxi, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH_2$,

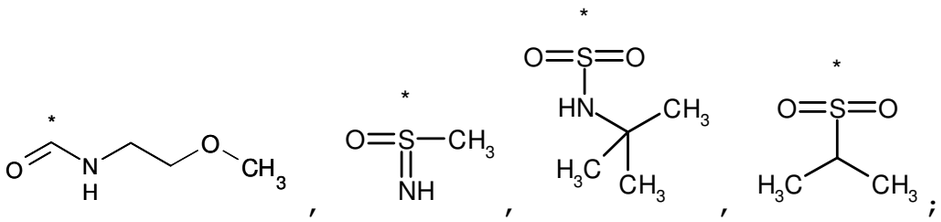
$-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-C(=O)N(CH_3)(C_2H_5)$, $-C(=O)NH(C_2H_5)$,

$-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)NH(C(CH_3)_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2F)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2OCH_2CH_3)$, $-C(=O)NH(C(CH_3)_2CH_2OH)$,

$-C(=O)NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-C(=O)NH(CH_2CF_3)$,

$-S(=O)CH_3$, $(CH_3)S(=O)_2-$, $(C_2H_5)S(=O)_2-$, $-N(H)C(=O)CH_3$,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

$-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $-C(=O)N(H)R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $-C(=O)NR^8R^7$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $R^8-S(=O)-$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $R^8-S(=O)_2-$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $-S(=O)(=NR^7)R^8$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo $-C(=O)N(H)R^7$.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^{5b} representa un grupo R^7–S(=O)$_2$–.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

C_3–C_6–cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,

–$(CH_2)_q$–(C_3–C_6–cicloalquilo), –$(CH_2)_q$–(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros),

–$(CH_2)_q$–arilo, o –$(CH_2)_q$–heteroarilo de entre 3 y 10 miembros;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo;

donde q es 1 o 2.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

–$(CH_2)_q$–(C_3–C_6–cicloalquilo), –$(CH_2)_q$–(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros),

–$(CH_2)_q$–arilo, o –$(CH_2)_q$–heteroarilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo;

donde q es 0 o 1.

El grupo C_3-C_6-cicloalquilo preferentemente es un ciclopropilo; el grupo arilo es preferentemente un fenilo; el grupo heteroarilo es preferentemente un grupo piridilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$-cicloalquilo), $-(CH_2)$-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo.

El grupo C_3-C_6-cicloalquilo preferentemente es un ciclopropilo; el grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-CH_2-(C_3-C_6$-cicloalquilo) o $-CH_2$-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi.

El grupo C_3-C_6-cicloalquilo preferentemente es un ciclopropilo; el grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$-cicloalquilo), $-(CH_2)-$arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo.

El grupo C_3-C_6-cicloalquilo preferentemente es un ciclopropilo; el grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)-$arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$-cicloalquil);

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquil-

El grupo C_3-C_6-cicloalquilo preferentemente es un grupo ciclopropilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-ciclopropilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo;

donde q es 0 o 1.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil$)$-$C(=O)R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil$)$-$C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alquilo, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o C_3-C_6-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_3-C_6-cicloalquilo está opcionalmente sus-

tituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3-alquilo$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3-alcoxi$, $halo-C_1-C_3-alcoxi$;

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $C_1-C_6-alquilo$,

donde dicho grupo $C_1-C_6-alquilo$ está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, $C_1-C_3-alquilo$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3-alcoxi$, $halo-C_1-C_3-alcoxi$;

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o $C_3-C_6-cicloalquilo$,

donde dicho grupo $C_3-C_6-cicloalquilo$ está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, $C_1-C_3-alquilo$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3-alcoxi$, $halo-C_1-C_3-alcoxi$;

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $C_1-C_6-alquilo$,

donde dicho grupo $C_1-C_6-alquilo$ está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

n representa el entero 0, 1 o 2.

Preferentemente, n representan 0 o 1.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

q representa el entero 0, 1 o 2.

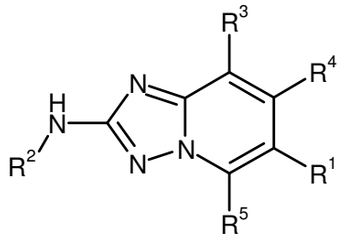
Preferentemente, q representa 1 o 2.

Más preferentemente, q = 1.

Debe comprenderse que la presente invención también se relaciona con cualquier combinación de las formas de realización preferidas que se han descrito.

A continuación se proveen algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo fenilo

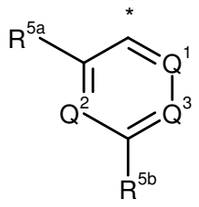
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo,C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, R^8-S-,

R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -N(H)C(=O)R^8,

-N(R^7)C(=O)R^8, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7,

R^8-S(=O), R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: CH, C-(C_1-C_6-alquilo),

C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo;

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-R^{5c};

donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, –N(H)C(=O)R^7, –N(R^7)C(=O)R^7, –C(=O)N(H)R^8,–C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–S(=O)$_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C–R^{5c}, donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, –N(H)C(=O)R^7, –N(R^7)C(=O)R^7, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–S(=O)$_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, halo, hidroxi, C_1–C_4–alquilo,

halo–C_1–C_4–alquilo, o C_1–C_4–alcoxi;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, halo, un grupo C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo o C_1–C_6–alcoxi;

R^5 representa un átomo de hidrógeno.

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

C_3–C_6–cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, –(CH_2)$_q$–(C_3–C_6–cicloalquilo), –(CH_2)$_q$–(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros),

–(CH_2)$_q$–arilo, o –(CH_2)$_q$–heteroarilo de entre 3 y 10 miembros;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1–C_6–alquilo o un grupo C_3–C_6–cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil)$-C(=O)R^7$, $-N(C_1$-C_3-alquil)$-C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alquilo, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

n representa el entero 0, 1 o 2; y

q representa el entero 0, 1 o 2.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

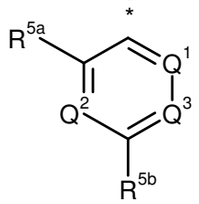
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa CH;

Q^2 representa CH;

Q^3 representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, (C_3–C_6–cicloalquil)–$(CH_2)_n$–O–;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, C_1–C_6–alcoxi, –N(H)C(=O)R^8, –N(R^7)C(=O)R^8, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–$S(=O)_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3, R^4, y R^5 representan un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

–(CH_2)–(C_3–C_6–cicloalquilo) o –(CH_2)–arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, hidroxi–C_1–C_6–alquilo,

C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alcoxi–C_1–C_6–alquilo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1–C_6–alquilo o un grupo C_3–C_6–cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, –NHR^7, –NR^7R^7, –N(C_1–C_3–alquil)–C(=O)R^7, –N(C_1–C_3–alquil)–C(=O)OR^7, C_1–C_3–alquilo, R^7–$S(=O)_2$–, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alcoxi;

n representa el entero 0, 1 o 2;

q representa el entero 1 o 2.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

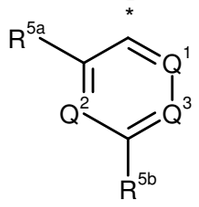
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa CH;

Q^2 representa CH;

Q^3 representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo,C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, C_1-C_6-alcoxi, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

R^3, R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-CH_2-$(ciclopropilo) o $-CH_2-$(fenil);

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alquilo, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

n representa el entero 0 o 1; y

q representa el entero 1.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde:

R^1 representa un grupo fenilo

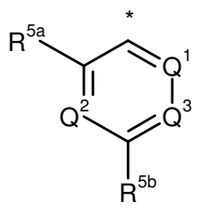
- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa CH;

Q^2 representa CH;

Q^3 representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, halo–C_1–C_6–alcoxi, (C_3–C_6–cicloalquil)–$(CH_2)_n$–O–;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, C_1–C_6–alcoxi, –N(H)C(=O)R^8, –N(R^7)C(=O)R^8, –C(=O)N(H)R^8, –C(=O)NR^8R^7, R^8–S(=O), R^8–$S(=O)_2$–, –S(=O)(=NR^7)R^8;

R^3, R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

–CH_2–(C_3–C_6–cicloalquilo) o –CH_2–arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_6–alcoxi;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1–C_6–alquilo o un grupo C_3–C_6–cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_6–cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idénti-

ca o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)OR^7$, C_1-C_3-alquilo, $R^7-S(=O)_2-$, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

n representa el entero 0 o 1; y

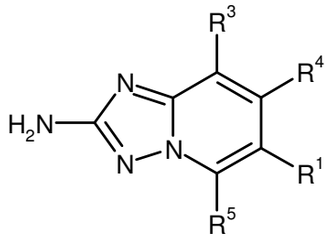
q representa el entero 1.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito.

Aun más particularmente, la presente invención comprende compuestos de fórmula general (I) que se proveen más adelante en la sección del **Ejemplo**s de este texto.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención comprende métodos para preparar compuestos de la presente invención, donde dichos métodos comprenden los pasos que se describen en la Sección Experimental de la presente.

En una realización preferida, la presente invención se relaciona con un método para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, donde en dicho método un compuesto intermediario de fórmula general (5) :



(5)

en donde R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido,

se hace reaccionar con un halogenuro de arilo de fórmula

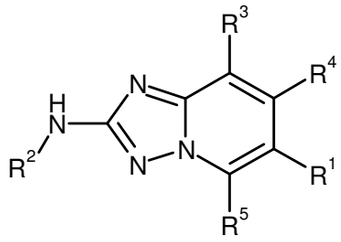
general (5a) :

R^2–Y

(5a)

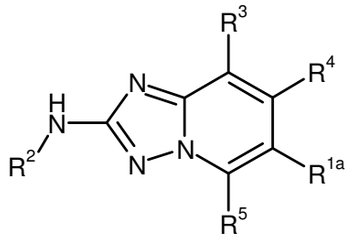
en donde R^2 es como se define para los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido, e Y representa un átomo de halógeno,

dando así un compuesto de fórmula general (I) :



(I)

En otra realización preferida, la presente invención se relaciona con un método para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido, donde en dicho método un compuesto intermediario de fórmula general (7) :



(7)

en donde R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido, y R^{1a} es un grupo arilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general :

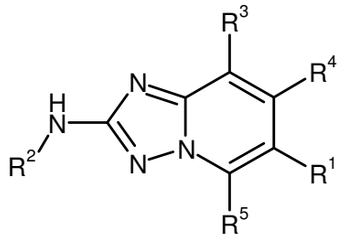
R^{1b}–X

(7a)

en donde R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, o $-S(=O)_2R^6$, (donde R$6 y R$7 son como se definen para los compuestos de

fórmula general (I) como se ha definido), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo un grupo –OH, –O–C_1–C_6–alquilo, o un átomo de halógeno), a través del cual puede acoplarse el R^{1b} del compuesto R^{1b}–X (7a), a través de una reacción de acoplamiento, como por ejemplo una reacción de acoplamiento de amida, al sustituyente $–NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} de compuesto (7), reemplazando así dicho X con dicho R^{1a},

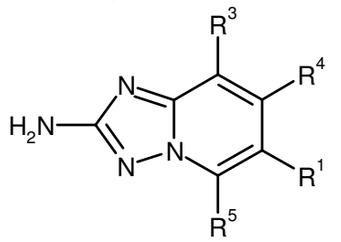
dando así un compuesto de fórmula general (I) :



(I)

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención comprende compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el método descrito en la presente. En particular, la presente invención comprende :

a) compuestos de fórmula general (5) :

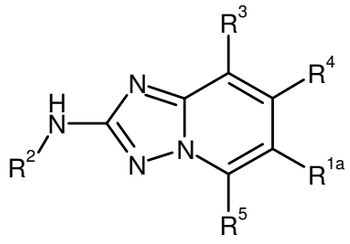


(5)

en donde R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido ;

y

b) compuestos de fórmula general (7) :

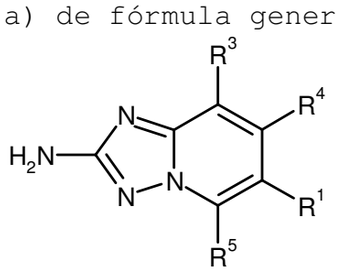


(7)

en donde R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido, y R^{1a} es un grupo arilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención comprende el uso de un compuesto intermediario :

a) de fórmula general (5) :

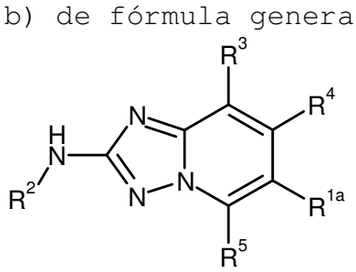


(5)

en donde R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido, como se define en las reivindicaciones,

o

b) de fórmula general (7) :



(7)

en donde R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido, y R^{1a} es

un grupo arilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$,

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I).

Sección EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos. Se indican las formas de los picos de NMR como aparecen en los espectros, no se han considerado los posibles efectos de orden superior.

Los nombres de los compuestos se generaron usando la extensión Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] o la herramienta para nombramiento ICS 12.01 de ACD labs. En algunos casos se usaron nombre aceptados generalmente de reactivos disponibles comercialmente.

Abreviatura	**Significado**
Ac	Acetilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	*ter*-butiloxicarbonilo
br	Amplio
Brett-Phos	2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo
c-	ciclo-
d	Doblete
dd	doblete de doblete
DCM	Diclorometano
DMAP	*N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-dimetoxietano
DIEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida

DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
Eq	Equivalente
ESI	ionización por electroatomización
h	Hora u horas
hrs	Hora u horas
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno] -N-metilmetanaminio
Base de Hünig	N,N-diisopropiletilamina
LiHMDS	litio bis(trimetilsilil)amida (nombre alternativo: litio hexametildisilazida)
m	Multiplete
m.p.	Punto de fusión en °C
MS	espectrometría de masas
PM	Peso molecular
NaOtBu	ter-butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-olato de sodio
NMP	N-Metilpirrolidinona
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm.
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(dba)_2$	Complejo de bis-(dibencilidenacetona)-paladio(0)
$Pd_2(dba)_3$	Complejo de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y cloroformo

$Pd(dppf)Cl_2$	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$	Aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano
Pd-Brett-Phos-pre-cat	Cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	Cloro(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II)
Pd-X-Phos-pre-cat	Aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) y éter metil-t-butílico
PPh_3	Trifenilfosfina
$P(oTol)_3$	tri-*o*-tolilfosfina
q	Cuarteto
quin	Quinteto
Rac	Racémico
Rt	Temperatura ambiente
r.t.	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención en minutos
s	singulete
t	Triplete
TBTU	Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno] -N-metilmetanaminio
TEA	Trietilamina

TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Para toluenosulfonilo (tosilo)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

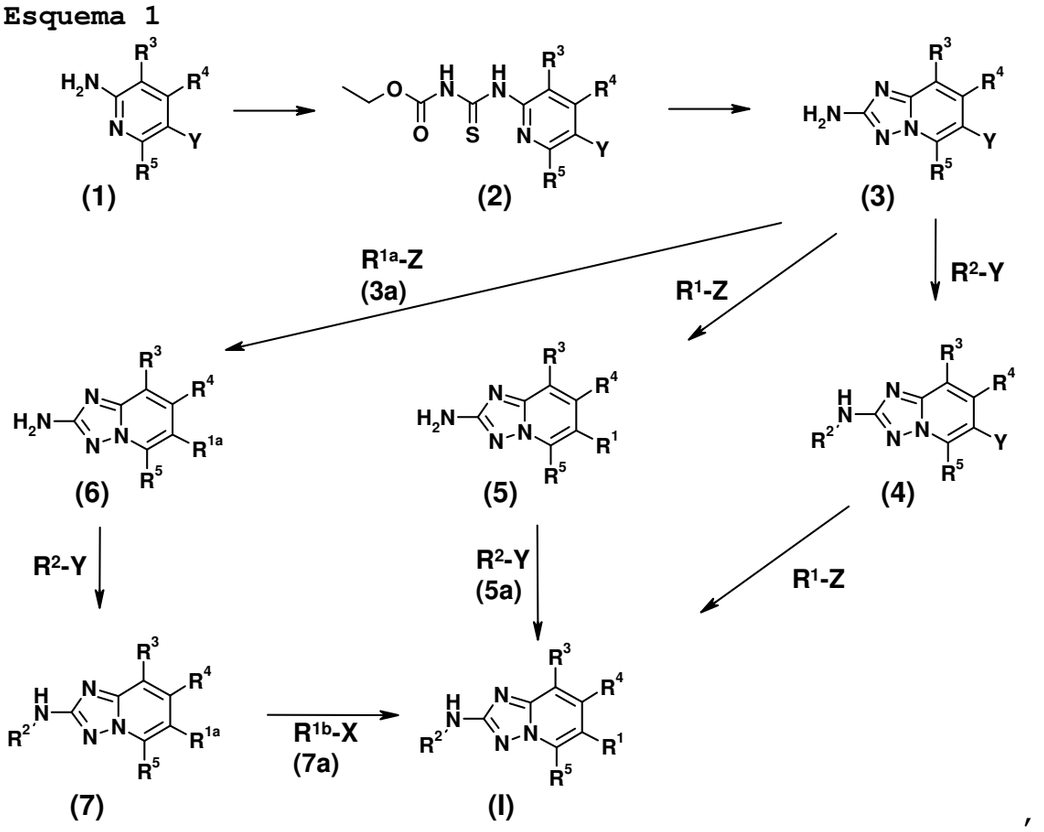
En los esquemas y procedimientos descriptos a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no han de interpretarse de forma limitativa. Para el especialista en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas no pretende ser limitativo. Además, Los sustituyentes, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b},R^6, R^7 ó R^8 pueden convertirse unos en otros antes y/o después de las transformaciones que se describen a modo de ejemplo. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in*

Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describen ejemplos específicos.

A continuación se describe un primer esquema de reacción.

Síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención

Esquema 1



,

donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los valores que se definieron con anterioridad para los compuestos de la fórmula (I), Y es un átomo halógeno tal como se definió anteriormente, y Z representa un grupo funcional apropiado, a través del cual el grupo R^1 del compuesto R^1–Z puede unirse, por medio de una reacción de unión, al átomo de carbono que contiene la unidad Y de un compuesto (4), con lo que se reemplaza dicha unidad Y por dicha unidad R^1. Muchos haluros de arilo de fórmula R^2–Y pueden obtenerse en el ámbito comercial. Los reactivos de la estructura general R^{1a}–Z y R^1–Z pueden

ser, por ejemplo, ácidos borónicos de arilo o ésteres borónicos de arilo. Muchos de los reactivos que tienen las estructuras generales R^{1a}–Z y R^{1}–Z mencionadas también están disponibles comercialmente. Los reactivos que tienen las estructuras generales R^{1a}–Z y R^{1}–Z pueden prepararse a partir de haluros de arilo [véanse, por ejemplo, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455, o T. Graening, Nachrichten aus der Chemie, Enero de 2009, 57, 34].

R^{1a} puede convertirse en R^{1} en uno o varios pasos. Típicamente, R^{1a} puede ser una amina protegida con arilo, especialmente un aril–NH–Boc, un aril–ácido carboxílico, [–aril–C(O)OH] o un aril–éster de ácido carboxílico [–aril–C(O)O–alquilo]. Por ejemplo, cuando R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$, puede permitirse que reaccione con un compuesto de la fórmula general R^{1b}–X (7a), donde R^{1b} es $-C(=O)R^{6}$, $-C(=O)NR^{6}R^{7}$, $-S(=O)R^{6}$ o $-S(=O)_2R^{6}$ (R^{6} y R^{7} tienen los valores que se definen para los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, según se los define en las reivindicaciones) y X es un grupo funcional apropiado (por ejemplo, un grupo –OH o $-O-C_1-C_6$–alquilo o un átomo halógeno) a través del cual el grupo R^{1b} del compuesto R^{1b}–X (7a) puede unirse, por medio de una reacción de unión, tal como una reacción de unión de amida, por ejemplo, al sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), con lo que se reemplaza el grupo X por dicho grupo R^{1a} y se obtiene un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizar-

se de acuerdo con los procedimientos que se ilustran en el esquema 1.

Aquellos versados en la técnica han de reconocer que en los antecedentes hay muchos métodos para sintetizar 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas apropiadas de la fórmula general (1). Algunas 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas pueden obtenerse en el ámbito comercial.

Un intermediario de 5-halo-piridin-2-ilamina sustituido apropiadamente de la fórmula general (1) se convierte en el intermediario correspondiente de la fórmula general (2) por medio de una reacción con un isotiocianato de oxicarbonilo apropiado, tal como, por ejemplo, isotiocianato de etoxicarbonilo, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferiblemente a temperatura ambiente [véase por ejemplo, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643-1652].

Los intermediarios de la fórmula general (2) pueden convertirse en los intermediarios de 6-halo-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-ilamina de la fórmula general (3) por medio de una reacción con un reactivo apropiado, por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, DIPEA, en un sistema de solventes apropiado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de estos solventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo, 60°C [véase, por ejemplo, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652].

Los intermediarios de la fórmula general (3) pueden reaccionar con haluros arilo apropiados, preferiblemente con

bromuros de arilo, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizadores/ligandos apropiado, tal como, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$/rac-BINAP, en un solvente apropiado, tal como THF, tolueno, DME o NMP, o mezclas de estos solventes, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 200°C, para dar compuestos de fórmula general (4). Aquellos versados en la técnica han de reconocer que la elección de las condiciones apropiadas para la reacción, tales como la temperatura, y la elección de los sistemas de solventes y de catalizadores son críticas para que tenga lugar la derivatización preferida en el grupo amino de los intermediarios de la fórmula general (3). Los intermediarios de la fórmula general (4) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general (I) por medio de una reacción con un reactivo apropiado, tal como, por ejemplo, un derivado de ácido borónico, en presencia de un sistema catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ y $P(oTol)_3$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$ y PPh_3, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio acuoso, en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, THF, DME, etanol, 1-propanol o mezclas de estos solventes, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente en el punto de ebullición del solvente usado.

En una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I), los intermediarios de la fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar con un reactivo apropiado, tal como, por ejemplo, un derivado de ácido borónico, en presencia de un sistema catalizador apropiado, tal

como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ y $P(oTol)_3$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$ y PPh_3, con una base apropiada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio acuoso, en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, THF, DME, etanol, 1-propanol o mezclas de estos solventes, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente en el punto de ebullición del solvente usado, con el fin de obtener los intermediarios de la fórmula general (5).

Los intermediarios de la fórmula general (5) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general (I) por medio de una reacción con compuestos haluros de arilo apropiados de la fórmula (5a) como se define en la presente, preferiblemente bromuros de arilo, o trifluorometilsulfonatos de arilo o nonafluorobutilsulfonatos de arilo, por ejemplo, opcionalmente, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizadores/ligandos apropiado, tal como, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$/rac-BINAP, en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, THF, tolueno, DME o NMP, o mezclas de estos solventes, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 200°C.

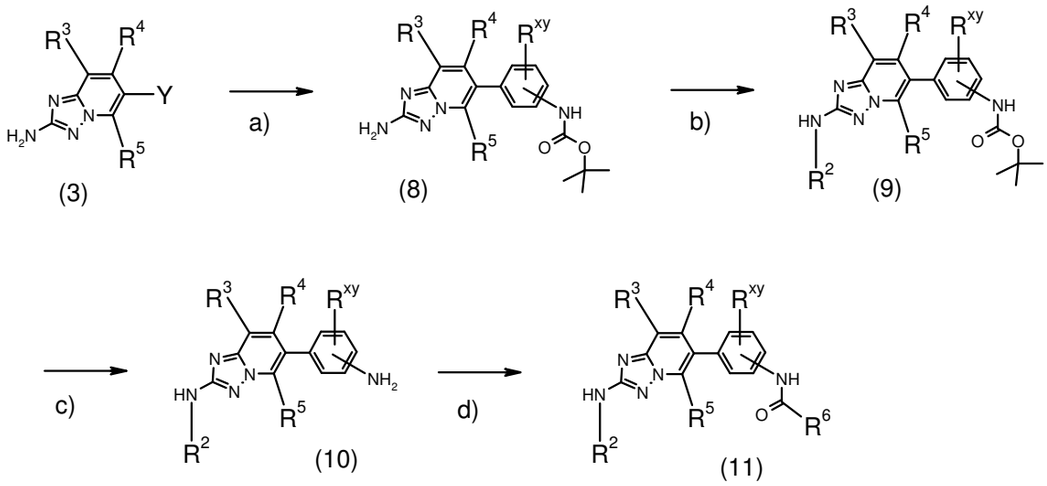
En el esquema 1 también se ilustra una ruta alternativa adicional para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I). Los intermediarios de la fórmula general (3) pueden convertirse en los intermediarios de la fórmula general (6) a través de una reacción de unión, como se describió con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (5), con lo que se reemplaza el grupo Y por la unidad R^{1a}.

Después, los intermediarios de la fórmula general (6) pueden convertirse en los intermediarios de la fórmula general (7) por medio de una segunda reacción de unión, como se describió con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4).

Posteriormente, los intermediarios de la fórmula general (7) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general (I) a través de una o más transformaciones adicionales. Éstas pueden ser modificaciones, tales como la escisión de los grupos protectores, la reducción o la oxidación de los grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, la formación de un enlace de amida, la formación de una urea o la formación de una sulfonamida.

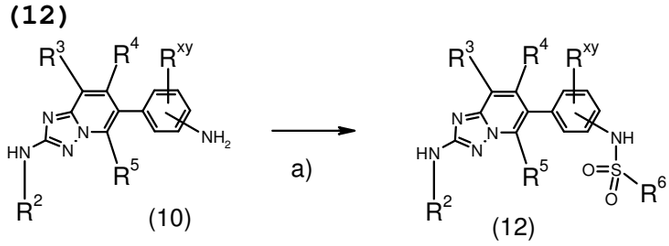
En cada uno de los esquemas 2 a 7 más adelante, se ilustran transformaciones específicas para la síntesis de algunos compuestos seleccionados de acuerdo con fórmula general (I).

Esquema 2. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (11)



En el esquema 2 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (11), donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se definieron con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I) e Y es un halógeno como se definió en las definiciones. R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1–C_6–alquilo. En a), se ilustra una reacción de unión que tiene lugar bajo condiciones como las que se describieron con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (5). La reacción de unión de b) tiene lugar bajo condiciones como las que se describieron con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4). En c), la remoción del grupo protector Boc tiene lugar bajo condiciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En d), las condiciones para la formación del enlace de amida incluyen, por ejemplo, el uso de reactivos de unión como el HATU o el TBTU y una base, tal como carbonato de potasio o DIPEA, en un solvente inerte, tal como THF, DMF, DCM o NMP.

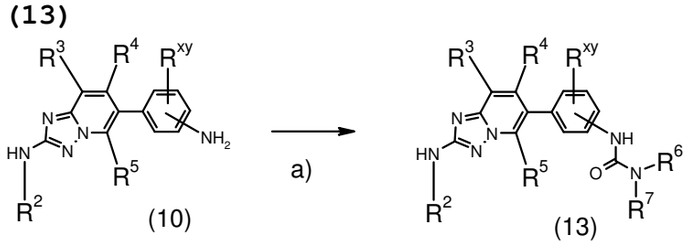
Esquema 3. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (12)



En el esquema 3 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (12), donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se los definió con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I). R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1–C_6–

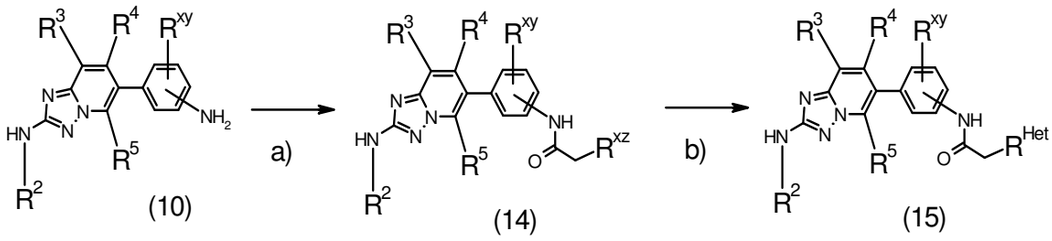
alquilo. En a), las condiciones para la formación de una sulfonamida incluyen, por ejemplo, el uso de un cloruro de sulfonilo y una base, por ejemplo, DIPEA, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 70°C.

Esquema 4. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (13)



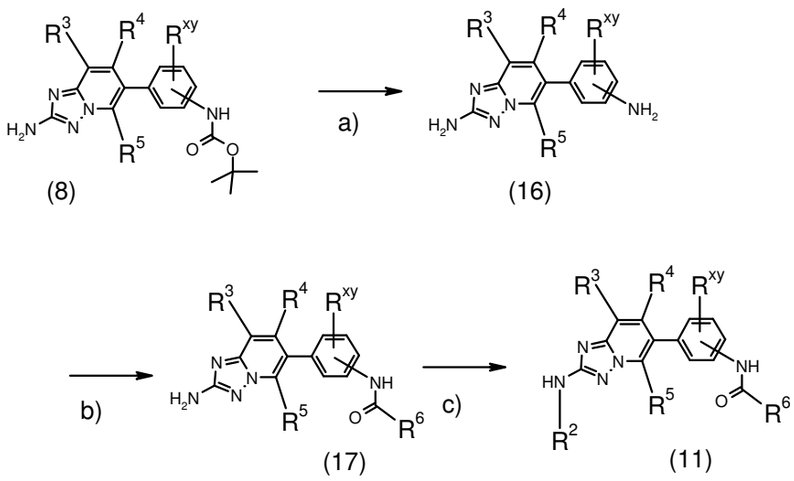
En el esquema 4 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (13), donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se los definió con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I). R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1-C_6-alquilo. En a), las condiciones para la formación de una urea incluyen, por ejemplo, el uso de un isocianato en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 70°C. Como alternativa, puede usarse un procedimiento de dos pasos, que comprende la reacción de cloroformato de 4-nitrofenilo en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF o DCM, y una base, por ejemplo, piridina, a temperaturas que varían entre 0°C y la temperatura ambiente, a lo que sigue una reacción con una amina en un solvente inerte, tal como THF o DCM, a temperaturas que varían entre 0°C y 40°C.

Esquema 5. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (15)



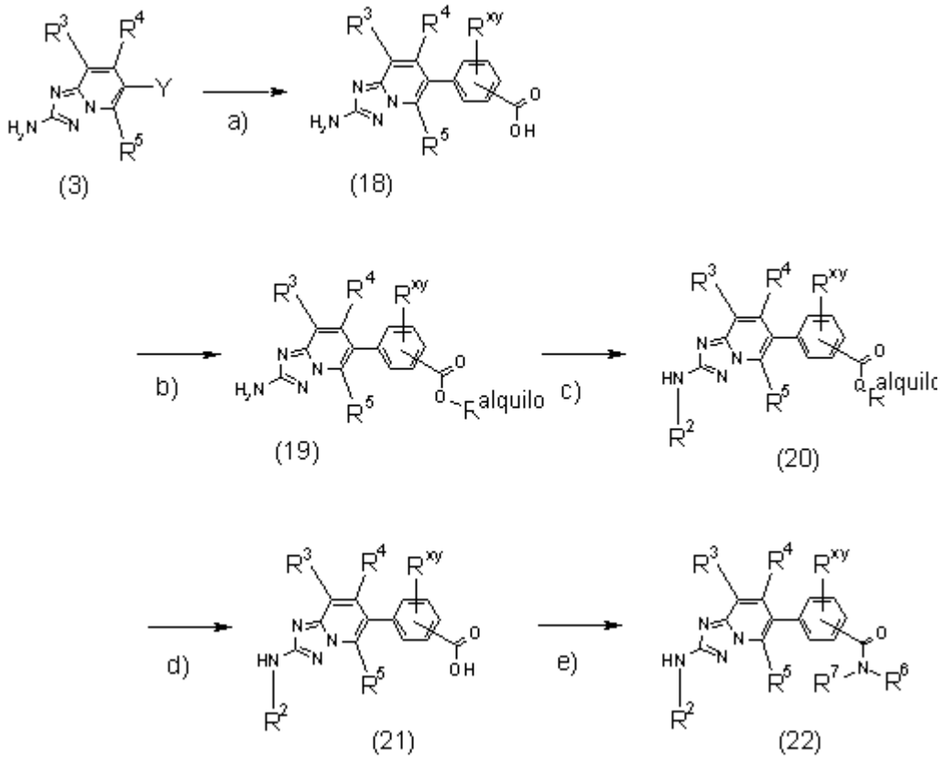
En el esquema 5 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (15), donde R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se los definió con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I). R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1-C_6-alquilo. R^{xz} es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, y R^{Het} es un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros, como se lo definió con anterioridad. En a), las condiciones para la formación de un enlace de amida incluyen, por ejemplo, el uso de reactivos de unión tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, y una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP. Como alternativa, puede usarse un cloruro ácido y una base, tal como, por ejemplo, piridina, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF o DCM. La reacción con una amina heterocíclica de b), que puede ser, por ejemplo, piperidina, tiene lugar en un solvente polar, tal como, por ejemplo, DMF o NMP, e incluye el uso de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y opcionalmente el uso de una cantidad catalítica de ioduro de potasio.

Esquema 6. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (11)



En el esquema 6 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (11), donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se los definió con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I). R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1–C_6–alquilo. La remoción del grupo protector Boc en a) tiene lugar bajo condiciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En b), las condiciones para la formación de un enlace de amida incluyen, por ejemplo, el uso de reactivos de unión tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, y una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP. La reacción de unión de c) tiene lugar bajo condiciones como las que se describieron con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4).

Esquema 7. Síntesis de los compuestos de la fórmula general (22)



En el esquema 7 se ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula general (21), donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se los definió con anterioridad para los compuestos de la fórmula general (I). R^{xy} es halógeno, hidroxi o C_1–C_6–alquilo. $R^{alquilo}$ es C_1–C_6–alquilo. La reacción de unión de a) tiene lugar bajo condiciones como las que se describieron con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (5). La formación del éster de b) tiene lugar bajo condiciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999), por ejemplo, mediante el uso de cloruro de tionilo en el alcohol apropiado, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 100°C. La reacción de unión de c) tiene lugar bajo condiciones como las que se describieron con anterioridad para la síntesis de los intermediarios de la fórmula general (4). En d), la hidrólisis del

éster tiene lugar bajo condiciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999), por ejemplo, con hidróxido de sodio en una mezcla de THF, metanol y agua a temperatura ambiente. En e), las condiciones para la formación de un enlace de amida incluyen, por ejemplo, el uso de reactivos de unión tales como, por ejemplo, HATU o TBTU, y una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o DIPEA, en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, DMF, DCM o NMP.

Los compuestos e intermediarios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es conocida para el especialista en la materia y pueden haber diversas formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria purificación alguna. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un solvente apropiado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente por cromatografía instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de sílice envasados con antelación, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Flash (para una cromatografía en gel de sílice) o el sílice Isolute® Flash NH2 (para una cromatografía en gel de sílice con una fase de amina), en combinación con un sistema de cromatografía apropiado, tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage), con eluyentes que pueden incluir, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o

de DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa utilizando por ejemplo, un autopurificador Aguas equipado con un detector por conjunto de diodos y/o espectrómetro de masa de ionización por electroatomización en línea, en combinación con una columna de fase reversa preparada apropiada y eluyentes como por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

La UPLC-MS analítica se llevó a cabo como se describe a continuación.

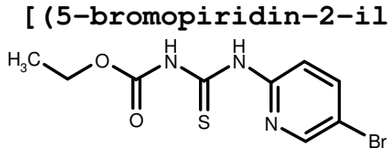
Método A. Sistema: UPLC Acquity (Waters) con un detector PDA y un espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna: Acquity BEH C18, de 1,7 µm 2,1 x 50 mm. Temperatura: 60°C. Solvente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico. Solvente B: acetonitrilo. Gradiente: 99% de A → 1% de A (1,6 minutos) → 1% de A (0,4 minutos). Flujo: 0,8 ml/minuto. Volumen de inyección: 1,0 µl (con la muestra en una concentración de 0,1 mg/ml-1 mg/ml). Detección: PDA, con un rango de barrido fijo de 210-400nm, y ESI(+), con un rango de barrido de 170-800 m/z

Los nombres de los compuestos se generaron usando ACD/Name Batch, versión 12.00, o ACD/Name Batch, versión 12.01. Los nombres de los compuestos en el formato de la tabla se generaron usando ACD/Name Batch, versión 12.00.

Síntesis de Compuestos Intermediarios

Ejemplo Intermediario Int1.1

[(5-bromopiridin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo



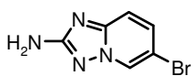
Se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (16,7 g) a una solución agitada de 2-amino-5-brompiridina (20 g) en dioxano (200 mL). La mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco. Se agregó hexano (20 mL) y el sólido blanco se recogió mediante filtración.

Rendimiento: 30,4 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (d ancho, 1H), 11,37 - 12,35 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario Int1.2

6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina



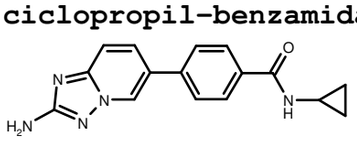
Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (39,8 g) en metanol (200 mL) y se agregó etanol (190 mL) y base de Hünig (59 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C, se agregó **Int1.1** (30 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2h. El solvente se eliminó al vacío y se agregó agua (150 mL). Se recogió un sólido mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 19,3 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int2.1

4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-ciclopropil-benzamida



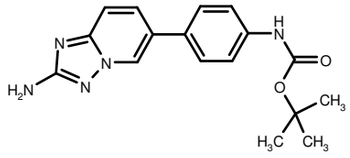
A una solución agitada de 426 mg (2 mmol) de **Int1.2** en THF (30 mL) se agregó 615 mg (3 mmol, 1,5 eq) de ácido [4-

[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico, 163 mg (0,2 mmol, 0,1 eq) de $Pd(dppf)Cl_2$ y 6 mL de solución de carbonato de potasio (1M en agua, 3 eq) a temperatura ambiente en un reactor de microondas. La solución se calentó a 150 °C durante 120 min bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar, la solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar 49,9 mg (8,5 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: Rt = 0,69 min; m/z (ES+) 294,3 [MH^+]; PM requerido = 293,3.

Ejemplo Intermediario Int3.1

[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]carbamato de *tert*-butilo



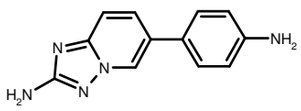
A una solución agitada de **Int1.2** (5,82 g) en 1-propanol (400 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (41 mL), ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonilo) amino] fenil}borónico (8,6 g), trifenilfosfina (150 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,9 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4h, el solvente se eliminó al vacío, se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de Celite y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 7,2 g.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 - 1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,62

(m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int3.2

6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina

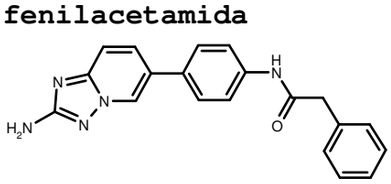


A una suspensión agitada de **Int3.1** (7,05 g) en DCM (210 mL) se agregó TFA (66 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio, hasta alcanzar un pH de 10 y la mezcla se extrajo tres veces con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 4,6 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,29 – 7,45 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,60 – 8,70 (m, 1H).

Ejemplo Intermediario Int3.3

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida**

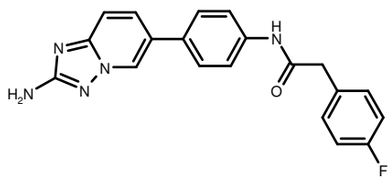


A una suspensión agitada de **Int3.2** (1,09 g) en DMF (45 mL) se agregó carbonato de potasio (3,3 g), ácido fenilacético (791 mg) y TBTU (3,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 870 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,67 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int3.4

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**

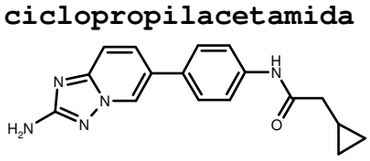


A una solución agitada de **Int3.2** (8,80 g) en THF (475 mL) se agregó base de Hünig (7,4 mL), ácido (4-fluorofenil)acético (6,62 g), y HATU (16,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y éter dietílico y se secó al vacío para dar 10,6 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,63 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 7,58 - 7,79 (m, 5H), 8,80 (dd, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int3.5

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-ciclopropilacetamida**



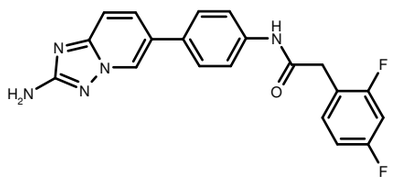
A una solución agitada de **Int3.2** (3,0 g) en THF (95 mL) se agregó base de Hünig (2,75 mL), ácido ciclopropilacético (1,65 g) y HATU (6,1 g). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó al vacío para dar 3,08 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,12 – 0,21 (m, 2H), 0,39 – 0,50 (m, 2H), 0,93 – 1,15 (m, 1H), 2,19 (d, 2H), 6,00 (s ancho, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,56 – 7,78 (m, 5H), 8,80 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int3.6

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida**



A una solución agitada de **Int3.2** (1,50 g) en DMF (135 mL) se agregó carbonato de potasio (4,6 g), ácido (2,4-difluorofenil)acético (2,29 g), y HATU (5,06 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y éter dietílico y se secó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio 692 mg del compuesto del título.

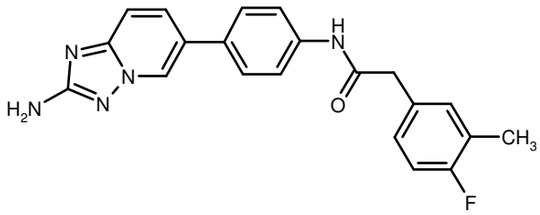
^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,71 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,03 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,31 – 7,50 (m, 2H), 7,57 – 7,77 (m, 5H), 8,81 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).

Comenzando con **Int3.2**, los intermediarios **Int3.7** y **Int3.8**

se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

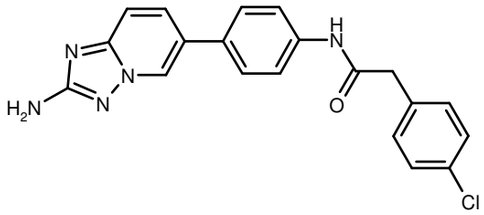
Ejemplo Intermediario Int3.7.

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)acetamida**



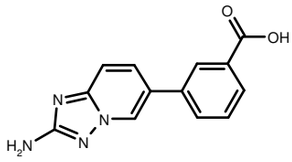
Ejemplo Intermediario Int3.8.

***N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-clorofenil)acetamida**



Ejemplo Intermediario Int4.1

ácido 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzoico



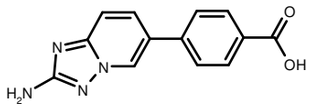
A una solución agitada de **Int1.2** (7,0 g) en 1-propanol (480 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (48 mL), ácido 3-carboxifenil-borónico (10,7 g), trifenilfosfina (177 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,26 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 15h. Se agregó agua (1000 mL) y la mezcla se lavó con acetato de etilo (1000 mL). Se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 5. Precipitó un sólido blanco, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó al vacío. Ren-

dimiento: 7,3 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6,11 (s ancho, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,88 - 9,07 (m, 1H), 13,13 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzoico

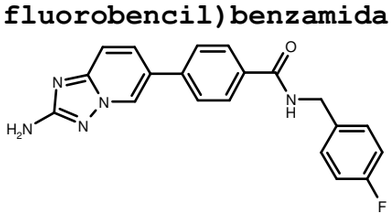


A una solución agitada de **Int1.2** (10,0 g) en 1-propanol (470 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (70 mL), ácido 4-carboxifenilborónico (10,3 g), trifenilfosfina (1,23 g) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,30 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua (1,0 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 mL). Se agregó ácido clorhídrico 1N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó al vacío para dar 9,55 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6,12 (s ancho, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,98 (d, 1H), 12,99 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



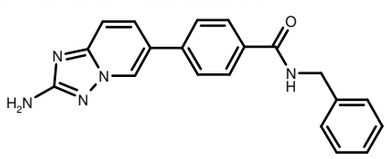
Una suspensión de **Int5.1** (1,0 g) en DMSO (20 mL) y DMF (20

mL) se agitó a 50°C durante 2h. A 50°C se agregó a la suspensión agitada carbonato de potasio (2,72 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,66 g) y TBTU (1,77 g). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Se agregó agua (600 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y hexano y se secó al vacío para dar 1,29 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,44 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 3H), 7,97 (d, 2H), 8,91 - 8,99 (m, 1H), 9,16 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.3

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-bencilbenzamida



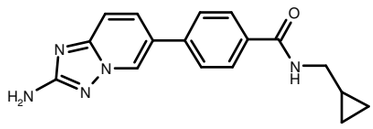
A una solución agitada de **Int5.1** (4,0 g) en 1-propanol (280 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (28 mL), ácido [4-(bencilcarbamoil)fenil]borónico (6,2 g), trifenilfosfina (0,25 g) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,66 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se agregó agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó al vacío para dar 6,09 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,47 (d, 2H), 6,08 (s,

2H), 7,16 – 7,25 (m, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 7,75 – 8,02 (m, 5H), 8,97 (dd, 1H), 9,10 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.4

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida

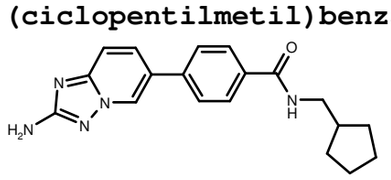


A una suspensión agitada de **Int5.1** (3,0 g) en THF (80 mL) se agregó base de Hünig (2,42 mL), 1-ciclopropilmetanamina (1,03 g) y TBTU (4,55 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó al vacío para dar 1,45 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,14 – 0,26 (m, 2H), 0,32 – 0,47 (m, 2H), 0,91 – 1,10 (m, 1H), 3,13 (t, 2H), 6,02 – 6,13 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,76 – 7,85 (m, 3H), 7,87 – 7,99 (m, 2H), 8,59 (t, 1H), 8,96 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.5

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(ciclopentilmetil)benzamida



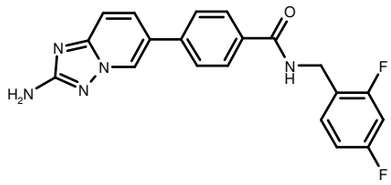
A una suspensión agitada de **Int5.1** (5,0 g) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de potasio (13,6 g), clorhidrato de 1-ciclopentilmetanamina (5,4 g) y HATU (12,7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se

concentró al vacío. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 3,9 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,22 (dd, 2H), 1,36 - 1,74 (m, 6H), 2,03 - 2,21 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,71 - 7,96 (m, 5H), 8,51 (t, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.6

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(2,4-difluorobencil)benzamida

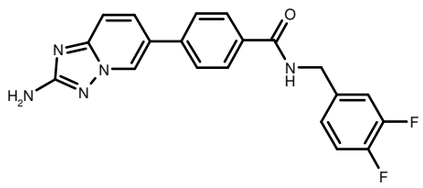


Comenzando con **Int5.1** y 2,4-difluorobencilamina, se preparó el **Ejemplo Intermediario Int5.6** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermediario Int5.5.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,50 (d, 13H), 6,12 (s, 2H), 7,07 (td, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 9,01 (d, 1H), 9,11 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.7

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)benzamida

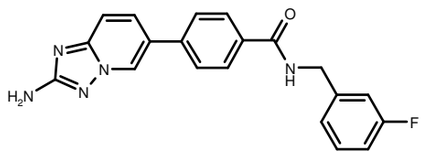


Comenzando con **Int5.1** y 3,4-difluorobencilamina, se preparó el **Ejemplo Intermediario Int5.7** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermediario Int5.5.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,48 (d, 2H), 6,08 - 6,14 (m, 2H), 7,18 (ddd, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 3H), 7,81 - 7,92 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 9,01 (d, 1H), 9,16 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int5.8

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-fluorobencil)benzamida



Comenzando con **Int5.1** y 3-fluorobencilamina, se preparó el **Ejemplo Intermediario Int5.8** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermediario Int5.5.**

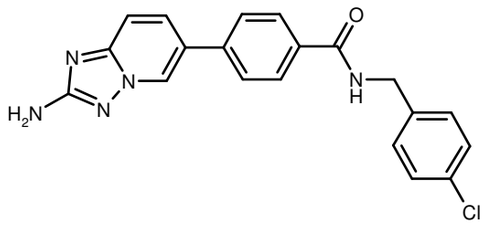
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,51 (d, 6H), 6,12 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,81 - 7,92 (m, 3H), 8,03 (d, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,29 (t, 1H).

Comenzando con **Int5.1** se prepararon los intermediarios **Int5.9** y **Int5.10** de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Ejemplo Intermediario Int5.9.

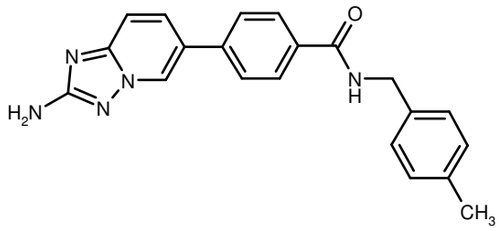
4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-

clorobencil)benzamida



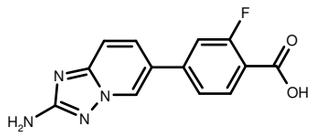
Ejemplo Intermediario Int5.10.

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-metilbencil)benzamida



Ejemplo Intermediario Int6.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico



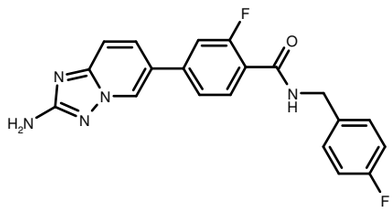
A una solución agitada de **Int1.2** (4,45 g) en 1-propanol (150 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (31 mL), ácido 4-carboxi-3-fluorofenilborónico (3,92 g), trifenilfosfina (0,55 g) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,50 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua (800 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). Se agregó ácido clorhídrico 1N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 3. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 3,10 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6,13 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,59 - 7,96 (m, 4H), 9,06 (s, 1H), 13,24 (s ancho,

1H).

Ejemplo Intermediario Int6.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



A una suspensión agitada de **Int6.1** (1,6 g) en DMF (60 mL) se agregaron tamices moleculares (4A) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla agitada se agregó carbonato de potasio (4,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (1,14 g) y HA-TU (3,35 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminaron los sólidos mediante filtración. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,55 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,43 (d, 2H), 6,11 (s, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,84 - 8,91 (m, 1H), 9,03 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int7.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-metilbenzoico

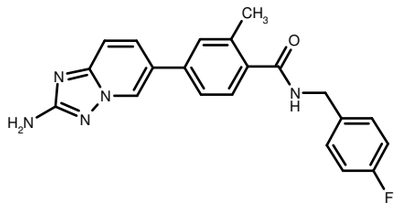


A una solución agitada de **Int1.2** (1,45 g) en 1-propanol (65 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (10 mL), ácido 4-carboxi-3-metilfenilborónico (1,22 g), trifenilfosfina (0,17 g) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,35 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se agregó ácido clorhídrico 1N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 0,8 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,57 (s, 3H), 6,37 (s ancho, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 12,87 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int7.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilbenzamida



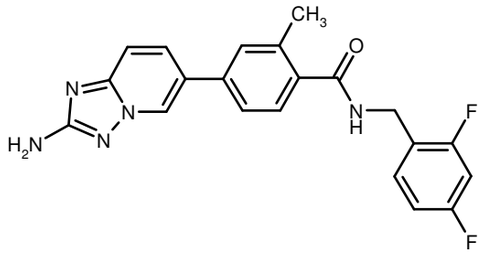
A una suspensión agitada de **Int7.1** (0,425 g) en DMF (12 mL) se agregó carbonato de potasio (1,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,31 g) y HATU (1,21 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,58 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,37 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,28 – 7,46 (m, 4H), 7,50 – 7,66 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,74 – 8,99 (m, 2H).

Comenzando con **Int7.1** se preparó el intermediario **Int7.3** de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

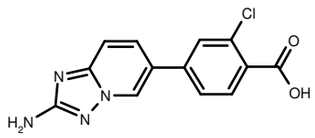
Ejemplo Intermediario Int7.3.

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(2,4-difluorobencil)-2-metilbenzamida



Ejemplo Intermediario Int8.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-clorobenzoico

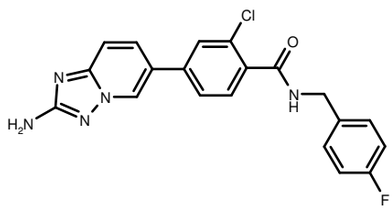


A una solución agitada de **Int1.2** (2,0 g) en 1-propanol (100 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (15 mL), ácido 4-carboxi-3-clorofenilborónico (1,92 g), trifenilfosfina (0,25 g) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,66 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se agregó ácido clorhídrico 1N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 1,6 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 6,13 (s ancho, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,73 - 7,88 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 13,37 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int8.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-cloro-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

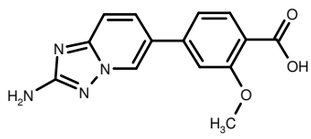


A una suspensión agitada de **Int8.1** (0,425 g) en DMF (12 mL) se agregó carbonato de potasio (1,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,38 g) y HATU (1,40 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más 1-(4-fluorofenil)metanamina (95 mg) y HATU (280 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la mezcla se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,38 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,42 (d, 2H), 6,10 (s ancho, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,77 (ddd, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,94 - 9,06 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario Int9.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-metoxibenzoico

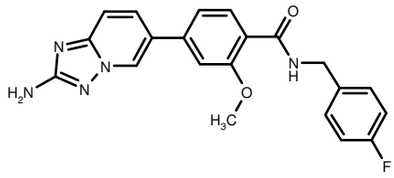


A una solución agitada de **Int1.2** (0,52 g) en 1-propanol (24 m) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (3,6 mL), ácido 4-carboxi-3-metoxifenilborónico (0,48 g), trifenil-fosfina (63 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (170 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se agregó ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter y se secó al vacío para dar 466 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6, señales detectadas): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,88 (m, 2H), 8,72 (t, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int9.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metoxibenzamida



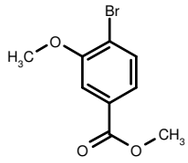
A una suspensión agitada de **Int9.1** (0,30 g) en DMF (8,5 mL) se agregó carbonato de potasio (0,73 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,20 g) y HATU (0,80 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminaron los sólidos mediante filtración. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó diclorometano y metanol (10:1) y una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,36 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,88 (m, 2H), 8,72 (t, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.1

4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo

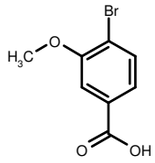


A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (10,0 g) en DMF (50 mL) se agregó carbonato de potasio (17,9 g) y iodometano (9,2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 10 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.2

ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico



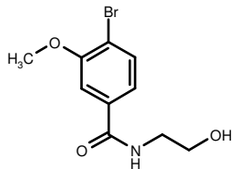
A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxibenzoato de meti-

lo (11,2 g) en THF (130 mL), metanol (45 mL) y agua (45 mL) se agregó una solución 1M de hidróxido de litio en agua (140 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua y se agregó ácido clorhídrico 1N con enfriamiento con baño de hielo hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 10,1 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,87 (s, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 13,21 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.3

4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida

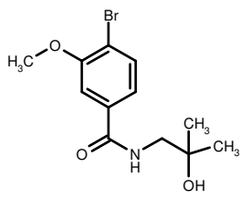


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,65 g) en DCM (50 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (0,98 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (40 mL). Se agregó base de Hünig (3,7 mL) y 2-aminoetanol (0,65 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó una mezcla de acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,87 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,75 (s ancho, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 3,75 - 3,89 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,74 (s ancho, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.4

4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida

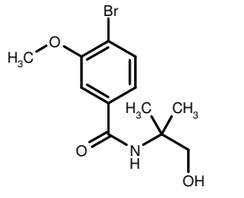


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,5 g) en DCM (30 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (1,05 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 mL). Se agregó 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,7 g) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 1,45 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,06 (s, 6H), 3,17 - 3,24 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,34 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.5

4-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida

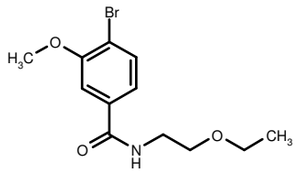


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,7 g) en DCM (22 mL) y DMF (1,0 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,19 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 mL) y se agregó 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,93 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 1,90 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 6H), 3,48 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,85 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario Int10.6

4-bromo-*N*-(2-etoxietil)-3-metoxibenzamida



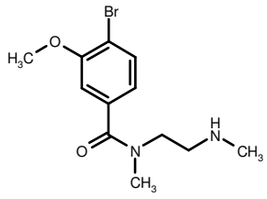
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,55 g) en DCM (40 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (0,92 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (40 mL). Se agregó base de Hünig (3,4 mL) y 2-etoxietanamina (0,89 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de amonio. La

fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La recristalización del residuo desde éter diisopropílico y ciclohexano dio 1,8 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 3,54 (q, 2H), 3,58 - 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,53 (s ancho, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.7

4-bromo-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida



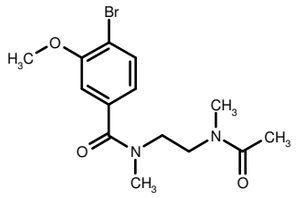
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,0 g) en DCM (150 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (1,4 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 mL). Esta mezcla se agregó lentamente a una solución de *N*,*N*'-dimetiletan-1,2-diamina (2,24 g) en DCM (40 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó ácido clorhídrico acuoso 4N (100 mL) y la mezcla se lavó con DCM. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio a la fase acuosa hasta alcanzarse pH 8 y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,25 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,28 (s ancho, 3H), 2,69 (s ancho, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,05 (s ancho, 1H), 3,39 (s ancho, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,91 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,61

(d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.8

***N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida**

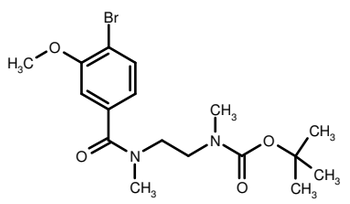


A una solución agitada de **Int10.7** (720 mg) en DCM (15 mL) se agregó piridina (580 µL) y cloruro de acetilo (340 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,94 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6, 80°C, señales seleccionadas): δ [ppm]= 3,90 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H), 7,07 (s ancho, 1H), 7,62 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.9

{2-[(4-bromo-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *tert*-butilo



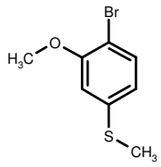
A una solución agitada de **Int10.7** (890 mg) en DCM (35 mL) se agregó base de Hünig (1,5 mL) y dicarbonato de di-tert-

butilo (775 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,0 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6, 80°C): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 2,70 (s ancho, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 2H), 3,48 (s ancho, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.10

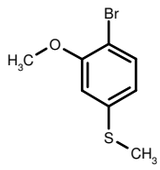
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (4,0 g) en DMF (40 mL) se agregó metantiolato de sodio (2,76 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 85°C durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 280 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

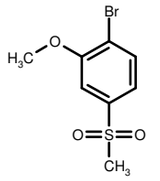
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (10,0 g) en DMF (100 mL) se agregó metantiolato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó ioduro de metilo (4,55 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó más metantiolato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó ioduro de metilo (4,55 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 6,2 g del compuesto del título como una mezcla 2:1 con el material de partida. La mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int10.11

1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno



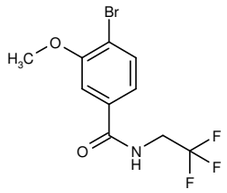
A una solución agitada de **Int10.10** (265 mg) en cloroformo (10 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (890 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de

sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 252 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,22 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.12

4-bromo-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

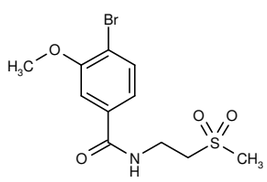


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,0 g) en THF (100 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroetilamina (1,26 g), HATU (3,87 g), y DIEA (1,7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,57 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,92 (s, 3H), 4,11 (qd, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,19 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int10.13

4-bromo-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida



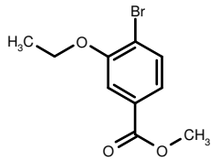
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico

(1,0 g) en THF (50 mL) se agregó clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (1,09 g), HATU (1,97 g), y DIEA (0,89 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 809 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,04 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,63 - 3,72 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,84 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.1

4-bromo-3-etoxibenzoato de metilo

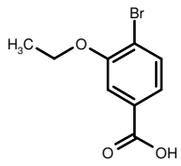


A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (6,4 g) en DMF (35 mL) se agregó carbonato de potasio (11,5 g y iodoetano (6,48 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 5,7 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.2

ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico

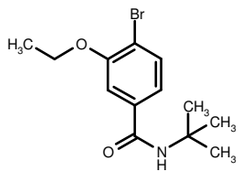


A una solución agitada de 4-bromo-3-etoxibenzoato de metilo (17,3 g) en THF (180 mL), metanol (60 mL) y agua (60 mL) se agregó una solución 1M de hidróxido de litio en agua (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y se agregó ácido clorhídrico 1N hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM y metanol (10:1). La solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La trituración del residuo con éter dio 15,4 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 4,13 (q, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 13,17 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.3

4-bromo-*N*-*tert*-butil-3-etoxibenzamida



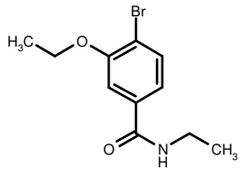
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (2,5 g) en DCM (25 mL) se agregó DMF (0,8 mL) y cloruro de oxalilo (1,42 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 mL). Se agregó base de Hünig (5,3

mL) y 2-metilpropan-2-amina (1,13 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1) y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La recristalización del residuo desde isopropanol dio 2,4 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,38 - 1,54 (m, 12H), 4,15 (q, 2H), 5,94 (s ancho, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.4

4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida 101,3

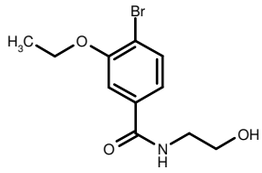


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (3,0 g) en DCM (35 mL) se agregó DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (2,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (30 mL). Se agregó etanamina (1,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,7 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,51 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.5

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

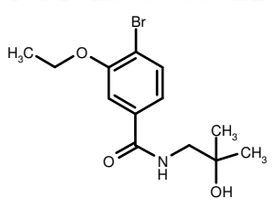


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,65 g) en DCM (50 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (1,45 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 mL). Se agregó base de Hünig (3,5 mL) y 2-aminoetanol (0,62 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,3 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 3,20 - 3,33 (m, 2H), 3,40 - 3,53 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,71 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.6

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

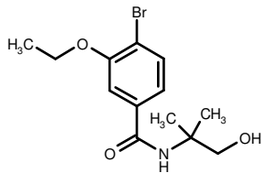


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,8 g) en DCM (25 mL) se agregó DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (1,19 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (25 mL). Se agregó 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,93 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,8 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,06 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 3,21 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 4,51 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,32 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.7

4-bromo-3-etoxi-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida



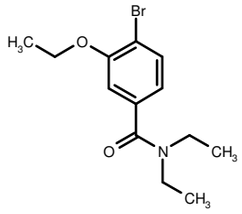
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,7 g) en DCM (50 mL) se agregó DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (1,50g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 mL). Se agregó base de Hünig (3,6 mL) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,98 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregaron acetato de etilo y metanol (100:1) y la mezcla se lavó con una solución parcialmente

saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,66 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 3,44 – 3,51 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,84 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.8

4-Bromo-3-etoxi-*N*,*N*-dietilbenzamida

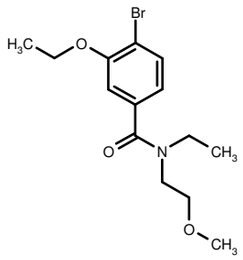


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,0 g) en THF (50 mL) se agregó base de Hünig (0,82 mL), dietilamina (0,50 mL) y HATU (1,83 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1) y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 850 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 0,98 – 1,34 (m, 6H), 1,47 (t, 3H), 3,10 – 3,67 (m, 4H), 4,11 (q, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.9

4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida

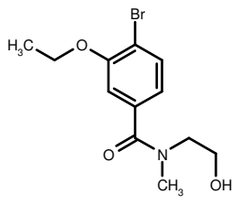


A una solución agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (0,83 g) en THF (25 mL) se agregó base de Hünig (0,68 mL), 2-etoxi-*N*-etiletanamina (0,50 mL) y HATU (1,51 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 870 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,90 - 1,15 (m, 3H), 1,31 (t, 3H), 3,09 - 3,59 (m, 9H), 4,09 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,02 (d ancho, 1H), 7,57 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.10

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida



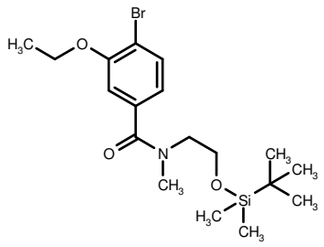
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,5 g) en DCM (45 mL) se agregó DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (1,01 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo

se disolvió en DCM (25 mL). Se agregó 2-(metilamino)etanol (1,38 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice seguida por la cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 1,3 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,32 (t, 3H), 2,82 - 2,98 (m, 3H), 3,15 - 3,63 (m, 4H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,98 - 7,13 (m, 1H), 7,51 - 7,63 (m, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.11

4-bromo-*N*-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3-etoxi-*N*-metilbenzamida

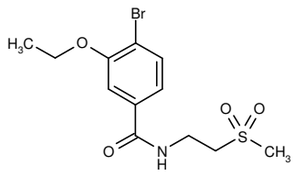


A una solución agitada de **Int10.10** (1,3 g) en THF (15 mL) se agregó base de Hünig (0,88 mL), imidazol (30 mg) y *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (0,78 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,45 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= -0,13 - 0,11 (m, 6H), 0,81 (d, 9H), 1,31 (t, 3H), 2,92 (s ancho, 3H), 3,29 - 3,82 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 6,75 - 6,90 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.12

4-bromo-3-etoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida

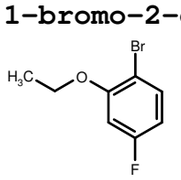


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,1 g) en THF (53 mL) se agregó clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (1,13 g), HATU (2,05 g), y DIEA (0,92 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 808 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,82 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.13

1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno



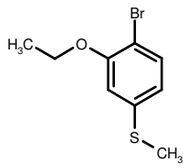
A una solución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (5,0 g) en DMF (30 mL) se agregó carbonato de potasio (10,8 g) y iodoetano (6,12 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío, para dar 5,06 g del compuesto del título como producto crudo, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (t, 3H), 4,08 (q, 2H), 6,71 (td, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.14

1-bromo-2-etoxi-4-(metilsulfanil)benceno

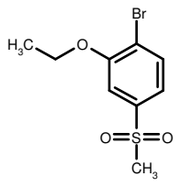


A una solución agitada de 1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno (2,0 g) en DMF (20 mL) se agregó metantiolato de sodio (1,66 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 65°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ioduro de etilo (1,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,65 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,24 - 1,36 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.15

1-bromo-2-etoxi-4-(metilsulfonil)benceno

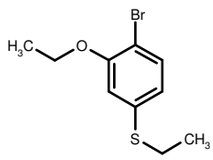


A una solución agitada de **Int11.14** (1,65 g) en cloroformo (65 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (4,49 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,35 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (t, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.16

1-bromo-2-etoxi-4-(etilsulfanil)benceno



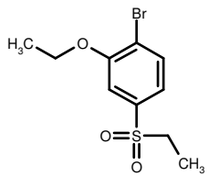
A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-etoxibenceno (2,0 g) en DMF (19 mL) se agregó etantiolato de sodio (1,66 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,02 g del compuesto

del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,20 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 4,08 (q, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int11.17

1-bromo-2-etoxi-4-(etilsulfonil)benceno

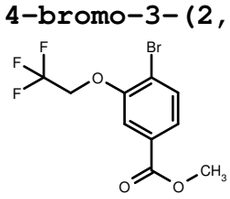


A una solución agitada de **Int11.16** (2,0 g) en cloroformo (75 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (5,15 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,71 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,07 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 3,31 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.1

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo



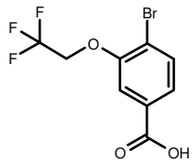
A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de me-

tilo (2,5 g) en acetonitrilo (0,5 mL) y DMF (10 mL) en un tubo de microondas se agregó carbonato de potasio (2,93 g) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,79 g). La mezcla se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La recristalización del residuo desde etanol dio 1,2 g del compuesto del título. El licor madre se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en aminofase-gel de sílice seguida por recristalización desde metanol y agua para dar otros 0,64 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,93 (s, 3H), 4,47 (q, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario Int12.2

ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

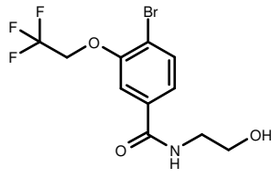


A una solución agitada de **Int12.1** (1,83 g) en THF (30 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) se agregó una solución 1M de hidróxido de litio en agua (18 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y se agregó ácido clorhídrico 2N hasta alcanzarse pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua. El sólido se suspendió con tolueno y se concentró al vacío. La trituración del residuo con hexano dio 1,6 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,95 (q, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 13,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.3

4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

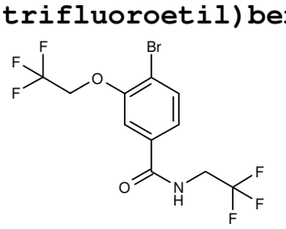


A una suspensión agitada de **Int12.2** (1,53 g) en DCM (35 mL) se agregó DMF (0,4 mL) y cloruro de oxalilo (0,97 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en THF (25 mL). Se agregó base de Hünig (2,7 mL) y 2-aminoetanol (0,47 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,50 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 – 3,35 (m, 2H), 3,42 – 3,52 (m, 2H), 4,73 (t, 1H), 4,89 (q, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.4

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

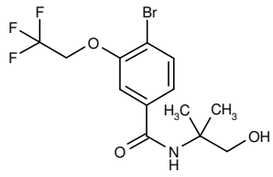


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (2,0 g) en THF (100 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroetilamina (0,99 g), HATU (3,05 g), y DIEA (1,03 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,42 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,13 (qd, 2H), 4,95 (q, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 9,17 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.5

4-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



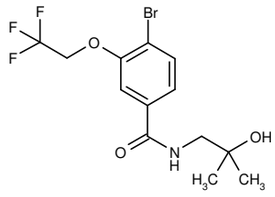
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,8 g) en THF (70 mL) se agregó 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,85 g), HATU (2,75 g), y DIEA (1,23 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de

sílice dio 1,97 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 6H), 3,52 (d, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,94 (q, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.6

4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

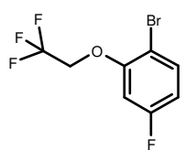


A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,8 g) en THF (70 mL) se agregó 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,85 g), HATU (2,75 g), y DIEA (1,23 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron agua (350 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (350 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,2 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 6H), 3,26 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,95 (q, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,36 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.7

1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



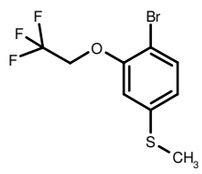
A una solución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (1,5 g) en

acetonitrilo (0,5 mL) y DMF (8,5 mL) en un tubo de microondas se agregó carbonato de potasio (2,1 g) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,37 g). La mezcla se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. En un segundo horno de microondas se repitió la misma reacción. Ambas mezclas se combinaron. El solvente se eliminó al vacío, se agregó acetato de etilo y hexano (1:1) y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 4,0 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,39 (q, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.8

1-bromo-4-(metilsulfanil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

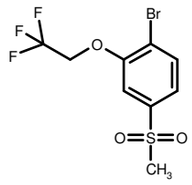


A una solución agitada de **Int12.7** (4,0 g) en DMF (15 mL) se agregó metantiolato de sodio (1,0 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 3,8 g del compuesto crudo del título, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

^{1}H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,48 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 7,46 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int12.9

1-bromo-4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

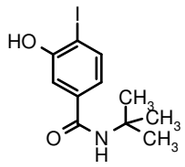


A una solución agitada de **Int12.8** (3,8 g) en cloroformo (100 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (8,48 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución 0,2M de tiosulfato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter para dar 2,1 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,06 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int13.1

***N*-*tert*-butil-3-hidroxi-4-iodobenzamida**



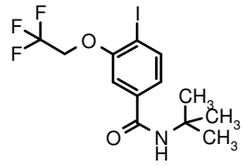
Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-iodobenzoico (WO2006/18325) (3,00 g) en THF (50 mL) y se agregaron *tert*-butilamina (997 mg), *N*-etil-diisopropilamina (1,76 g), y HATU (5,18 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de

sodio, solución de cloruro de amonio, solución amortiguadora (pH 2), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente ciclohexano / acetato de etilo 4:1 a 1:1) para dar 2,5 g (60% de rendimiento, 88% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), 7,00 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,68 – 7,72 (m, 2H), 10,49 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int13.2

***N*-*tert*-butil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**



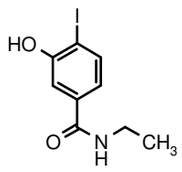
Se disolvió *N*-*tert*-butil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int13.1**) (1,20 g) en DMF (7,8 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,3 mL), y carbonato de potasio (1,04 g) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (916 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 1,43 g (93%) del compuesto del título como cristales blancos.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 4,91 (q,

2H), 7,28 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,87 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int14.1

***N*-etil-3-hidroxi-4-iodobenzamida**

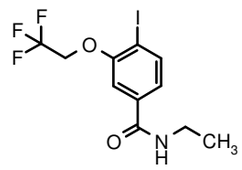


Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-iodobenzoico (WO2006/18325) (3,00 g) en THF (50 mL) y se agregaron etilamina (solución 2M en THF, 6,8 mL), *N*-etil-diisopropilamina (1,76 g), y HA-TU (5,18 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El residuo se trituró con DCM, y el precipitado se recogió mediante filtración por succión para dar 1,67 g (49% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 10,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int14.2

***N*-etil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**



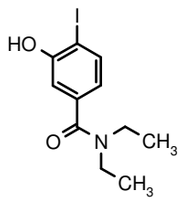
Se disolvió *N*-etil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int14.1**) (1,00 g) en DMF (7,1 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,29

mL), y carbonato de potasio (950 mg) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (837 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 1,25 g (98%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 3H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 4,89 (q, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,51 (t, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.1

***N*,*N*-dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida**



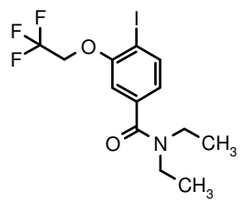
Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-iodobenzoico (WO2006/18325) (10,0 g) en una mezcla de DCM (75 mL) y DMF (50 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de oxalilo (7,21 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego, se agregó dietilamina (6,93 g), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución amortiguadora acuosa (pH 2), solución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El compuesto del título

(8,40 g, 66%) se obtuvo como un aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,07 (s ancho, 6H), 3,16 (s ancho, 2H), 3,39 (s ancho, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 10,56 (s ancho, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.2

***N*,*N*-dietil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**

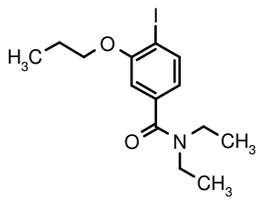


Se disolvió *N*,*N*-dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int15.1**) (1,00 g) en DMF (6,5 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,26 mL), y carbonato de potasio (866 mg) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (764 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 1,25 g (99%) del compuesto del título como un aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 - 1,18 (m, 6H), 3,11 - 3,22 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 4,89 (q, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.3

***N*,*N*-dietil-4-iodo-3-propoxibenzamida**

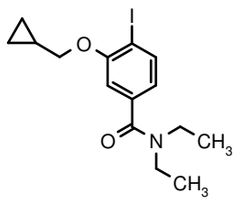


Se disolvió *N*,*N*-Dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int15.1**) (630 mg) en DMF (4,2 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,17 mL), y carbonato de potasio (546 mg) y 1-iodopropano (352 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 670 mg (94%) del compuesto del título como un aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,00 – 1,18 (m, 6H), 1,03 (t, 3H), 1,69 – 1,80 (m, 2H), 3,10 – 3,25 (m, 2H), 3,35 – 3,47 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.4

3-(ciclopropilmetoxi)-*N*,*N*-dietil-4-iodobenzamida



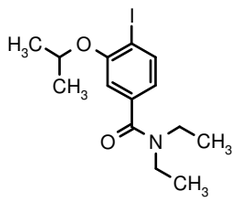
Se disolvió *N*,*N*-dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int15.1**) (618 mg) en DMF (2,7 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,1 mL), y carbonato de potasio (535 mg) y 1-(bromometil)ciclopropano (275 g). La mezcla se calentó du-

rante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 498 mg (63%) del compuesto del título como un aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,34 – 0,40 (m, 2H), 0,54 – 0,60 (m, 2H), 0,99 – 1,08 (m, 3H), 1,09 – 1,16 (m, 3H), 1,17 – 1,28 (m, 1H), 3,09 – 3,23 (m, 2H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.5

***N*,*N*-dietil-4-iodo-3-isopropoxibenzamida**



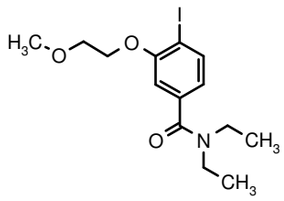
Se disolvió *N*,*N*-dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int15.1**) (400 mg) en DMF (2,7 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,10 mL), y carbonato de potasio (346 mg) y 2-iodopropano (224 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 425 mg (92%) del compuesto del título como un

aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,00 - 1,18 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 3,34 - 3,47 (m, 2H), 4,72 (spt, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int15.6

***N*,*N*-dietil-4-iodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida**



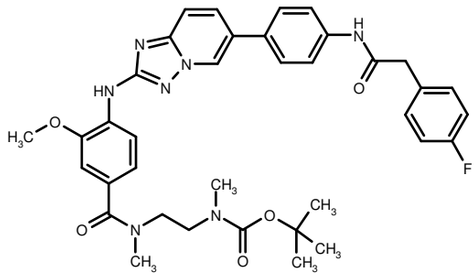
Se disolvió *N*,*N*-dietil-3-hidroxi-4-iodobenzamida (**Int15.1**) (423 mg) en DMF (2,8 mL) y se agregaron acetonitrilo (0,11 mL), y carbonato de potasio (266 mg) y 1-bromo-2-metoxietano (193 mg). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno de microondas hasta 150 °C. Luego, se agregó más 1-bromo-2-metoxietano (193 mg), y la mezcla se calentó durante otros 30 min. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución acuosa de cloruro de amonio, luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar 470 mg (94%) del compuesto del título como un aceite.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,98 - 1,19 (m, 6H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 4,17 - 4,20 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int16.1

{2-[(4-{[6-(4-{[(4-

fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *tert*-butilo

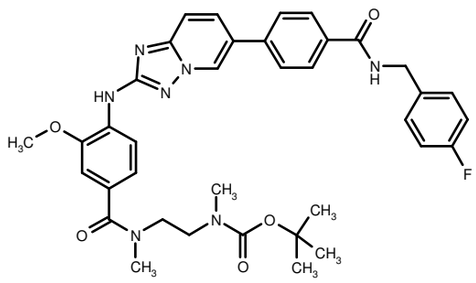


Comenzando con el Intermediario **Int3.4** y {2-[(4-bromo-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *tert*-butilo (**Int10.9**), se preparó el **Ejemplo Intermediario Int16.1** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo11.2.**

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 - 1,43 (m, 9H), 2,71 (s ancho, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,71 (s, 4H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,03 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int16.2

{2-[{4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzoil}(metil)amino]etil}metilcarbamato de *tert*-butilo

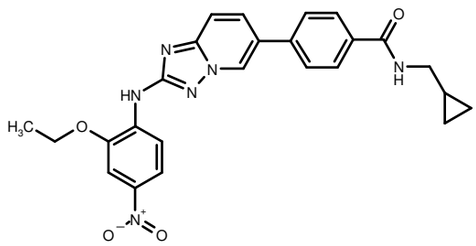


Comenzando con el Intermediario **Int5.2** y {2-[(4-bromo-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *tert*-butilo (**Int10.9**), se preparó el **Ejemplo Intermediario Int16.2** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo2.5.**

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,32 - 1,43 (m, 9H), 2,72 (s ancho, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 7,94 - 8,04 (m, 4H), 8,30 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 9,15 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int16.3

***N*-(ciclopropilmetil)-4-{2-[(2-etoxi-4-nitrofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}benzamida**



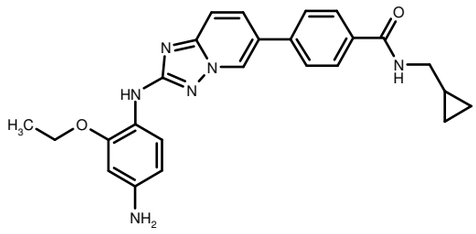
A una suspensión agitada de **Int5.4** (103 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,3 mL) en un tubo sellado se agregó 1-bromo-2-etoxi-4-nitrobenceno (124 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (28

mg), X-Phos (16 mg), y tert-butóxido de sodio (161 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 150 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,11 - 0,28 (m, 2H), 0,33 - 0,47 (m, 2H), 0,93 - 1,10 (m, 1H), 1,44 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,74 (dd, 2H), 7,85 - 8,00 (m, 5H), 8,05 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario Int16.4

4-{2-[(4-amino-2-etoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida

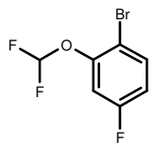


A una solución agitada de **Int16.3** (210 mg) en etanol (100 mL) y DCM (60 mL) se agregó Níquel Raney (3,0 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 31 mg del compuesto del título.

PM: 442,52; MS (ESI) encontrado: [M+1] 443.

Ejemplo Intermediario Int17.1

1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno

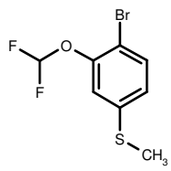


A una solución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (21,0 g) en DMF (600 mL) se agregó carbonato de cesio (107,5 g), cloro-difluoroacetato de sodio (52,3 g) y agua (29,4 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la solución resultante se extrajo con pentano (4 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío, para dar 7,14 g del compuesto del título como producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice dio 3,2 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,10 – 7,16 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,33 – 7,36 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H).

Ejemplo Intermediario Int17.2

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfanil)benceno

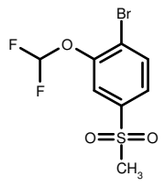


A una solución agitada de **Int17.1** (1,0 g) en DMF (9,5 mL) se agregó metantiolato de sodio (460 mg). La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 850 mg del compuesto del títu-

lo.

Ejemplo Intermediario Int17.3

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)benceno

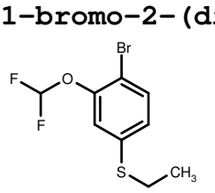


A una solución agitada de **Int17.2** (812 mg) en DCM (10 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (2,23 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó dos veces con solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 633 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,29 (s, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int17.4

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfanil)benceno

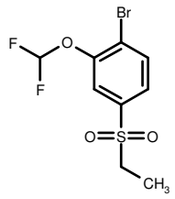


A una solución agitada de **Int17.1** (500 mg) en DMF (4,75 mL) se agregó etantiolato de sodio (276 mg). La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía

sobre gel de sílice dio 302 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int17.5

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)benceno

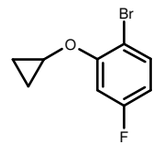


A una solución agitada de **Int17.4** (285 mg) en DCM (2,8 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (625 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó dos veces con solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 275 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,12 (t, 3H), 3,38 (q, 2H), 7,26 – 7,66 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int18.1

1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-fluorobenceno



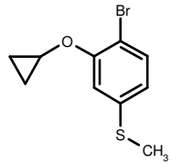
A una solución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (1,0 g) en DMF (15 mL) en un tubo de microondas se agregó carbonato de cesio (5,0 g), ioduro de potasio (130 mg) y bromociclopropano (1,82 g). La mezcla se calentó en un horno de microondas hasta 180°C durante 1 h, a 200°C durante 1 h y a 220°C durante 1 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó

con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,14 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,62 - 0,88 (m, 4H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 6,77 (td, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H).

Ejemplo Intermediario Int18.2

1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfanil)benceno

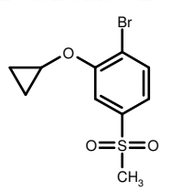


A una solución agitada de **Int18.1** (1,4 g) en DMF (12 mL) se agregó metantiolato de sodio (546 mg). La mezcla se calentó durante 2 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,17 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,59 - 0,85 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,95 (tt, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo Intermediario Int18.3

1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)benceno

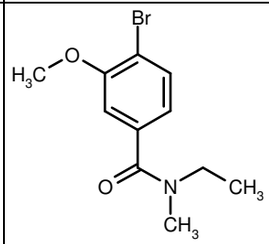
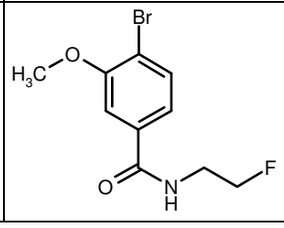


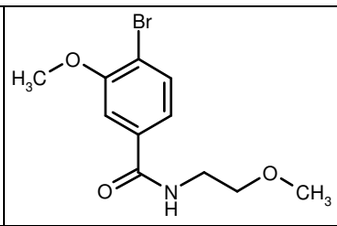
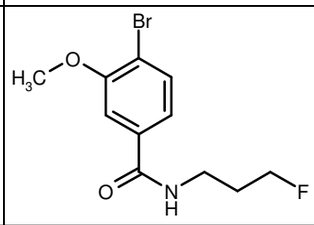
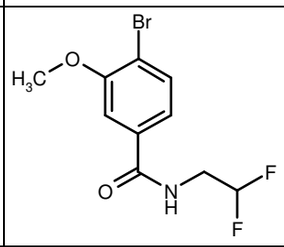
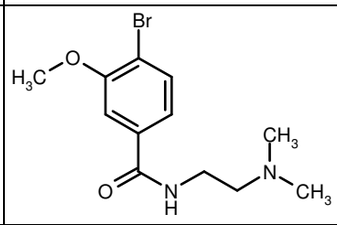
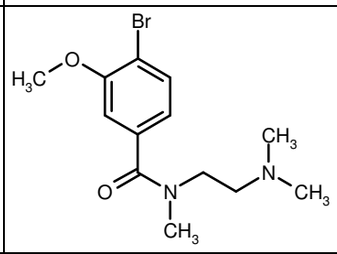
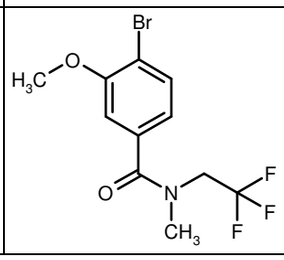
A una solución agitada de **Int18.2** (1,15 g) en cloroformo

(45 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (2,98 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 0,91 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,66 - 0,93 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,09 (tt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

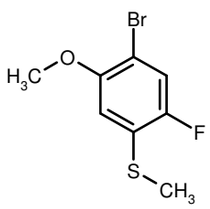
Comenzando con **Int10.2** se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre
Int10.14		4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-*N*-metilbenzamida
Int10.15		4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida

Int10.16		4-bromo-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida
Int10.17		4-bromo-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida
Int10.18		4-bromo-*N*-(2,2-difluoroetil)-3-metoxibenzamida
Int10.19		4-bromo-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxibenzamida
Int10.20		4-bromo-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida
Int10.21		4-bromo-3-metoxi-*N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

Ejemplo Intermediario Int10.22.01

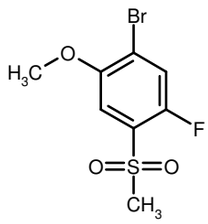
1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



A una solución agitada de metantiolato de sodio (0,47 g) en DMF (15 mL) a 0 °C se agregó 1-bromo-4,5-difluoro-2-metoxibenceno (1,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,46 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.22.02

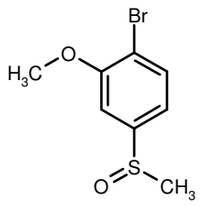
1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno



A una solución agitada de **Int10.22.01** (485 mg) en cloroformo (10 mL) a 0 °C se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (1,30 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución de sulfurotioato disódico, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 311 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.23

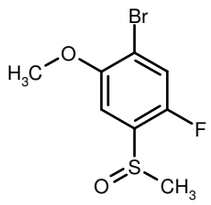
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno



A una solución agitada de **Int10.10** (4,30 g) en DCM (150 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (4,13 g; pureza: 77% p/p) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 2,43 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.24

1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno

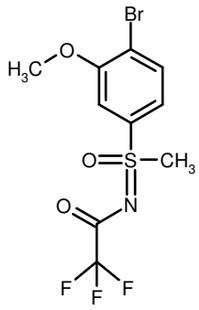


A una solución agitada de **Int10.22.01** (1,45 g) en cloroformo (60 mL) se agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (*m*CPBA) (1,29 g; pureza: 77% p/p) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución de sulfurotioato disódico, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 950 mg del compuesto

del título.

Ejemplo Intermediario Int10.25.01

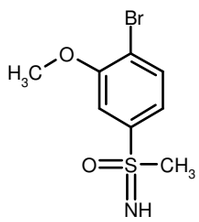
***N*-[(4-bromo-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida**



A una solución agitada de **Int10.23** (1,6 g) en DCM (80 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroacetamida (1,60 g), ioduro de magnesio (1,14 g) y diacetoxi(fenil)-λ³-iodano (3,41 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó dímero acetato de rodio(II) (142 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 1,97 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.25.02

1-bromo-2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)benceno

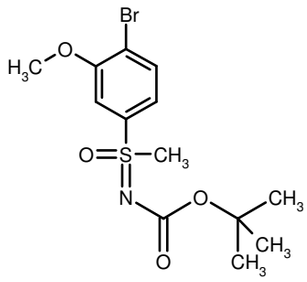


A una solución agitada de **Int10.25.01** (1,95 g) en metanol (50 mL) se agregó carbonato de potasio (1,50 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato

de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío para dar 1,36 g del compuesto del título que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo Intermediario Int10.25.03

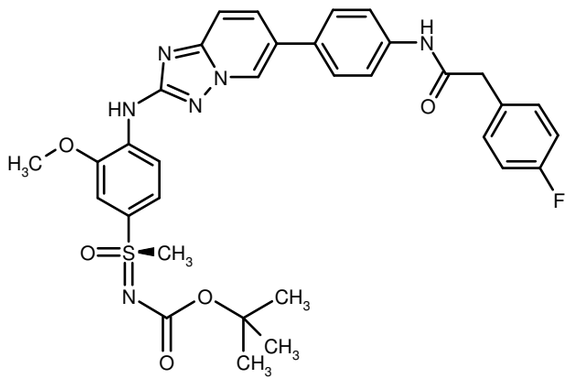
[(4-bromo-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de *tert*-butilo



A una suspensión agitada de **Int10.25.02** (850 mg) en THF (25 mL) se agregó hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 193 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (1,40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 890 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.25.04

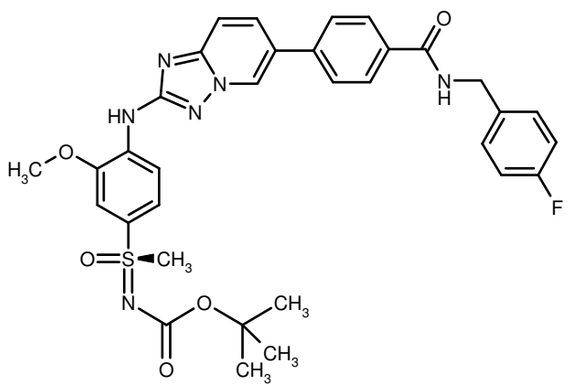
[(4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]carbamato de *tert*-butilo



A una suspensión agitada de **Int3.4** (350 mg) en tolueno (10 mL) y NMP (5 mL) se agregó **Int10.25.03** (529 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (80 mg) y X-Phos (47 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (1,03 g) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de aminofase-gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 438 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.25.05

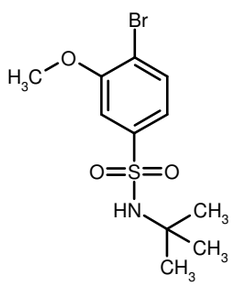
[{4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxifenil}(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]carbamato de *tert*-butilo



A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (3 mL) y NMP (1,5 mL) se agregó **Int10.25.03** (151 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de aminofase-gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 153 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.26

4-bromo-*N*-*tert*-butil-3-metoxibencenosulfonamida

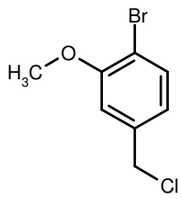


A una solución agitada de cloruro de 4-bromo-3-metoxibencenosulfonilo (350 mg) en DMF (4,6 mL) se agregó

N,*N*-diisopropiletilamina (0,18 mL) y *tert*-butilamina (0,26 mL). La mezcla se agitó durante 16 h. Luego de la evaporación de la mezcla de reacción el residuo resultante se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 315 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.27.01

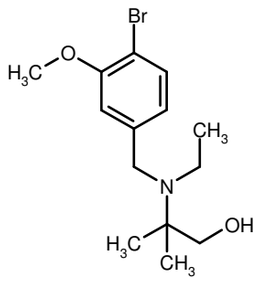
1-bromo-4-(clorometil)-2-metoxibenceno



A una solución agitada (4-bromo-3-metoxifenil)metanol (660 mg) en DCM (20 mL) se agregó *N*,*N*-Diisopropiletilamina (1,59 mL) y cloruro de metansulfonilo (0,36 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 700 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.27.02

2-[(4-bromo-3-metoxibencil)(etil)amino]-2-metilpropan-1-ol

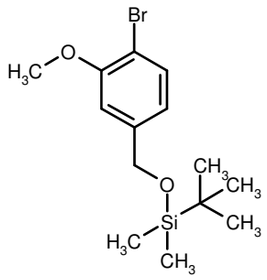


A una solución agitada de **Int10.27.01** (700 mg) en DMF (17

mL) se agregó carbonato de potasio (1,23 g), ioduro de potasio (50 mg) y clorhidrato de 2-(etilamino)-2-metilpropan-1-ol (0,69 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 60 h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 100 : 1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 900 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.28.01

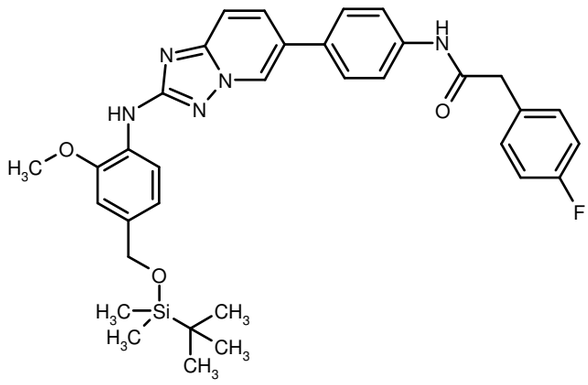
[(4-bromo-3-metoxibencil)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano



A una solución agitada de (4-bromo-3-metoxifenil)metanol (1,8 g) en THF (25 mL), se agregaron *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,7 mL), imidazol (56 mg) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (1,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y hexano (mezcla 1:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,7 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int10.28.02

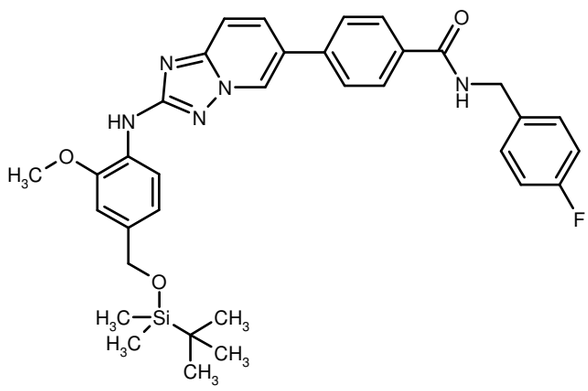
_N_-[4-(2-{[4-({[_tert_-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-_a_]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida



A una suspensión agitada de **Int3.4** (100 mg) en tolueno (4 mL) y NMP (1 mL) se agregó **Int10.28.01** (183 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg) y fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como un producto crudo (100 mg) que se usó para el siguiente paso (desprotección) sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int10.28.03

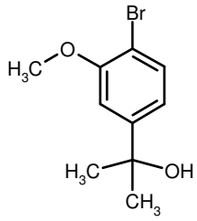
4-(2-{[4-({[_tert_-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-_a_]piridin-6-il)-_N_-(4-fluorobencil)benzamida



A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (4 mL) y NMP (1 mL) se agregó **Int10.28.01** (183 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg) y fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como un producto crudo (120 mg) que se usó para el siguiente paso (desprotección) sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int10.29

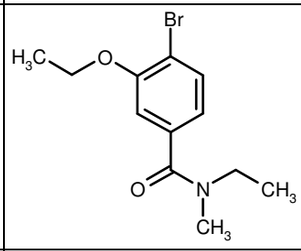
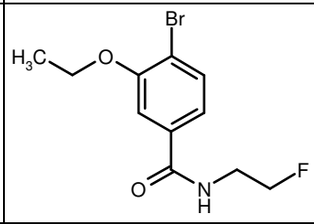
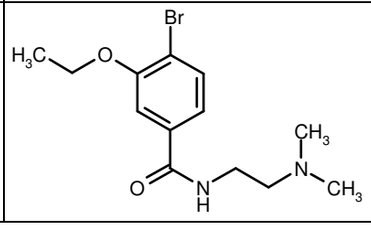
2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-2-ol



A una solución agitada de **Int10.1** (5,3 g) en THF (250 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (21,5 mL; c = 3,0 M) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó una solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada

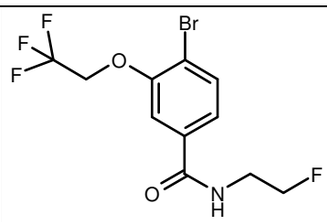
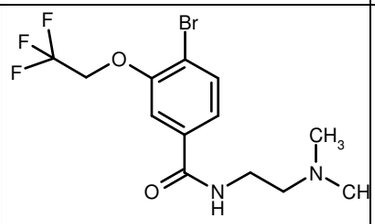
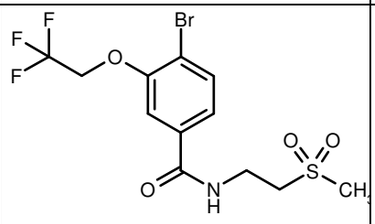
de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 3,09 g del compuesto del título.

Comenzando con **Int11.2** se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

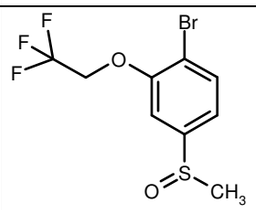
Intermediario	Estructura	Nombre
Int11.18		4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-metilbenzamida
Int11.19		4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-fluoroetil)benzamida
Int11.20		4-bromo-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxibenzamida

Comenzando con **Int12.2** se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre

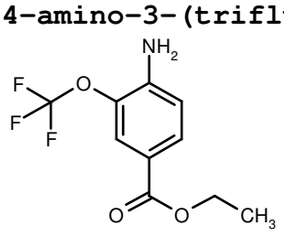
Int12.10		4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida
Int12.11		4-bromo-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida
Int12.12		4-bromo-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

Comenzando con **Int12.8** se preparó el siguiente intermediario el de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre
Int12.13		4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroeto-xi)fenilmetilsulfóxido

Ejemplo Intermediario Int15.07.01

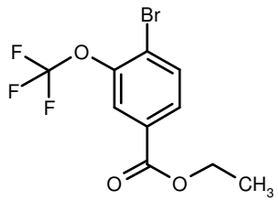
4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



A una solución agitada de ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico (5,0 g) en etanol (100 mL) se agregó cloruro de tionilo (2,47 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío, para dar 4,81 g del compuesto del título, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int15.07.02

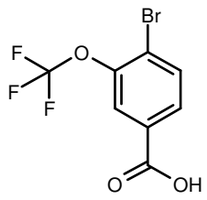
4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



A una solución agitada de **Int15.07.01** (4,8 g) en ácido bromhídrico acuoso concentrado (53 mL) se agregaron 9,0 mL de una solución 3M de nitrito de sodio a 5 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó bromuro de cobre(1) (2,76 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se agregó agua (125 mL) y la mezcla se agitó durante 1h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 4,1 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int15.07.03

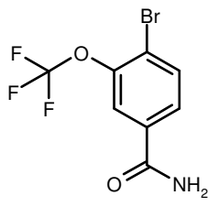
ácido 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoico



A una solución agitada de **Int15.07.02** (4,1 g) en etanol (150 mL) se agregaron 9,8 mL de una solución 2M de hidróxido de sodio y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico hasta alcanzarse pH 3. Aproximadamente 100 mL del solvente se eliminaron al vacío, se agregó agua y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío, para dar 3,4 g del compuesto del título, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int15.07.04

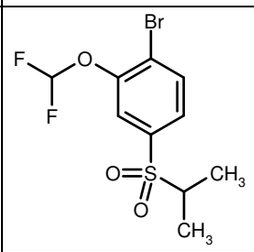
4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzamida



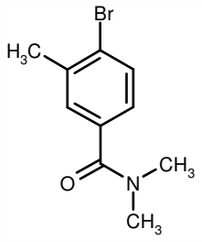
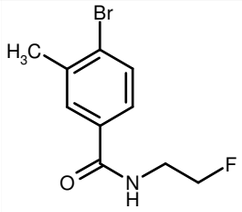
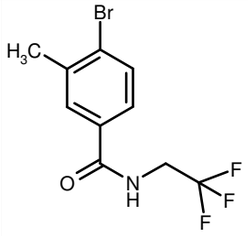
A una solución agitada de **Int15.07.03** (1,50 g) en DCM (80 mL) se agregó DMF (0,05 mL) y cloruro de oxalilo (0,85 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 mL). Se agregó una solución concentrada de amoníaco en agua (2,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de

sílice dio 1,32 g del compuesto del título.

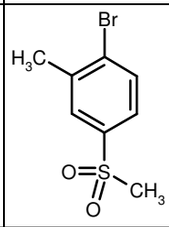
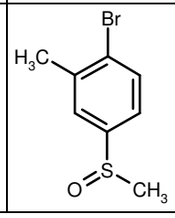
Comenzando con **Int17.1** se preparó el siguiente intermediario el de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre
Int15.08		4-bromo-3-(difluorometoxi)fenilo isopropilsulfona

Comenzando con ácido 4-bromo-3-metilbenzoico se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

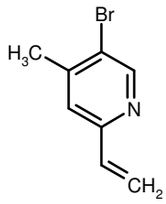
Intermediario	Estructura	Nombre
Int15.11		4-bromo-*N*,*N*,3-trimetilbenzamida
Int15.12		4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida
Int15.13		4-bromo-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

Comenzando con 1-bromo-2-metil-4-(metilsulfanil)benceno se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre
Int15.14		4-bromo-3-metilfenilo metilsulfona
Int15.15		4-bromo-3-metilfenilmetilsulfóxido

Ejemplo Intermediario Int15.17.01

5-bromo-2-etenil-4-metilpiridina

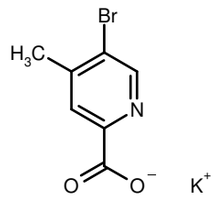


A una solución agitada de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5,1 g) en 1-propanol (200 mL) se agregó solución de carbonato de potasio 2M (30 mL), complejo 2,4,6-trivinilboroxin-piridina (2,0 g), trifenilfosfina (219 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,40 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y hexanos (mezcla 1:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La

cromatografía en gel de sílice dio 1,66 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermediario Int15.17.02

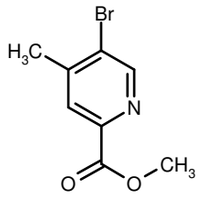
5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxilato de potasio



A una solución agitada de **Int15.17.01** (1,66 g) en acetona (65 mL) y agua (65 mL) se agregó permanganato de potasio (2,65 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 2,4 g del compuesto del título como producto crudo, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo Intermediario Int15.17.03

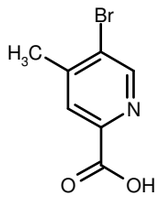
5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo



A una suspensión agitada del producto crudo **Int15.17.02** (2,4 g) en metanol (90 mL) se agregó dicloruro de tionilo (2,01 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,0 g del compuesto del título.

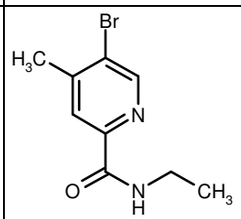
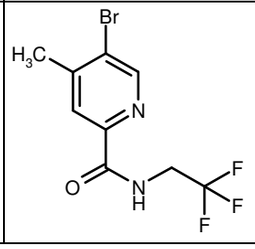
Ejemplo Intermediario Int15.17.04

ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico



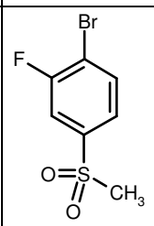
A una solución agitada de **Int15.17.03** (1,0 g) en THF (20 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (6,1 mL; c = 1M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó ácido clorhídrico acuoso hasta alcanzarse pH 4. La mezcla se extrajo con cloroformo usando un extractor líquido/líquido continuo (de Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH, Ilmenau, Alemania) durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío para dar 870 mg del compuesto del título.

Comenzando con **Int15.17.04** se prepararon los siguientes intermediarios de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

Intermediario	Estructura	Nombre
Int15.18		5-bromo-*N*-etil-4-metilpiridin-2-carboxamida
Int15.19		5-bromo-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida

Comenzando con 1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfanil)benceno se

preparó el siguiente intermediario de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente.

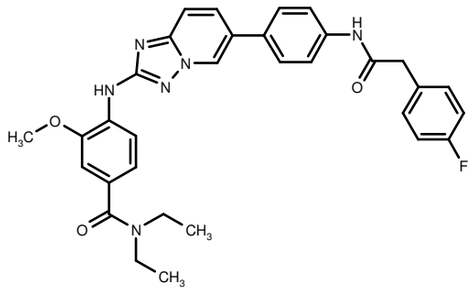
Intermediario	Estructura	Nombre
Int15.20		4-bromo-3-fluorofenilo metilsulfona

EJEMPLOS

Compuestos de la presente invención

Ejemplo 01.1

***N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida**



A una suspensión agitada de **Int3.4** (150 mg) en tolueno (3,5 mL) y NMP (0,5 mL) se agregó 4-bromo-*N*,*N*-dietil-3-metoxibenzamida (237 mg), Pd_2dba_3 (19 mg) y rac-BINAP (26 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó carbonato de cesio (405 mg), el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de

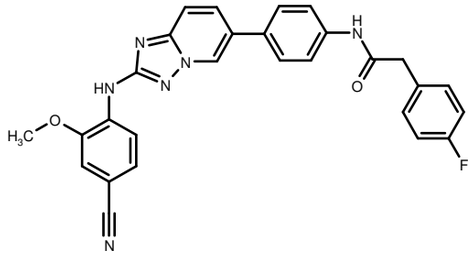
sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con ciclohexano para dar 27 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 6H), 3,33 (s ancho, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,91 – 7,00 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,57 – 7,77 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Comenzando con el Intermediario **Int3.4**, se prepararon los Ejemplos **Ejemplo 01.2** a **Ejemplo 01.5** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.1.**

Ejemplo 01.2

***N*-(4-{2-[(4-ciano-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

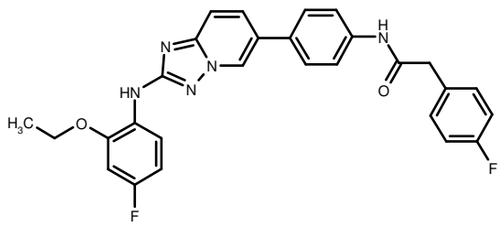


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,13 (s, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,39 – 7,49 (m, 2H), 7,63 – 7,77 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo

Ejemplo 01.3

***N*-(4-{2-[(2-etoxi-4-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

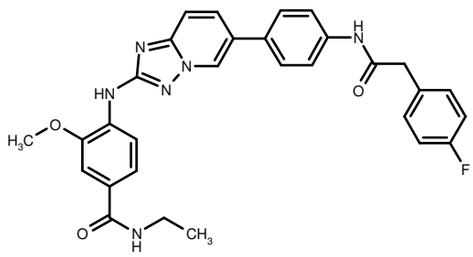


^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 (t, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,76 (td, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno

Ejemplo 01.4

***N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida**

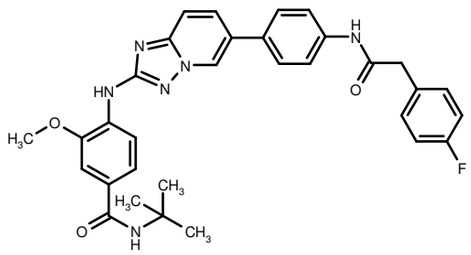


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,21 - 8,35 (m, 3H), 9,11 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-*N*-etil-3-metoxibenzamida comercial

Ejemplo 01.5

***N*-*tert*-butil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida**

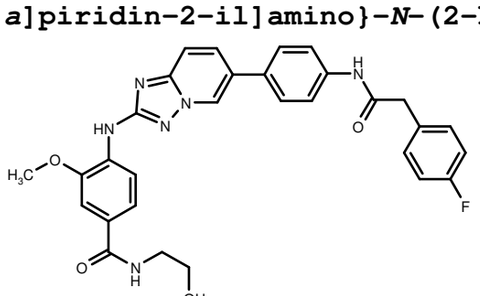


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,36 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,39 – 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 – 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,13 – 8,39 (m, 2H), 9,10 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-*N*-*tert*-butil-3-metoxibenzamida comercial

Ejemplo 01.6

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida



A una suspensión agitada de **Int3.4** (100 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (0,4 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.3** (114 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (294 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de

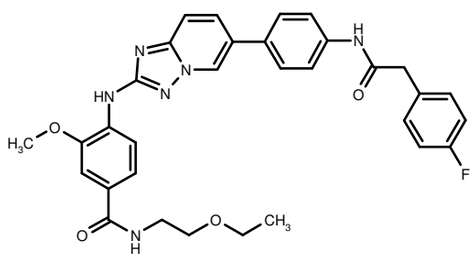
cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 40 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,30 – 3,36 (m, 2H), 3,41 – 3,54 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,72 (t, 1H), 7,06 – 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,46 – 7,55 (m, 2H), 7,59 – 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,21 – 8,37 (m, 3H), 9,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Comenzando con el Intermediario **Int3.4**, se prepararon los Ejemplos **Ejemplo 01.7** a **Ejemplo 01.11** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.6.**

Ejemplo 01.7

***N*-(2-etoxietil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida**

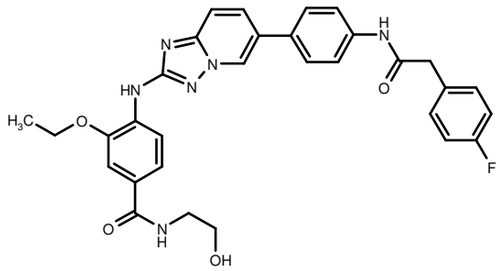


^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 3,34 – 3,50 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 – 7,54 (m, 2H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,23 – 8,34 (m, 2H), 8,39 (t, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4;** 4-bromo-*N*-(2-etoxietil)-3-metoxibenzamida **(Int10.6)**

Ejemplo 01.8

3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

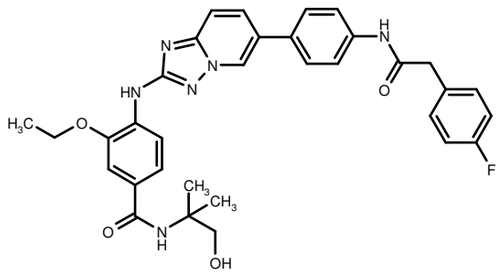


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,42 (t, 3H), 3,24 - 3,35 (m, 2H), 3,42 - 3,53 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,70 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 - 8,36 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida **(Int11.5)**

Ejemplo 01.9

3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida



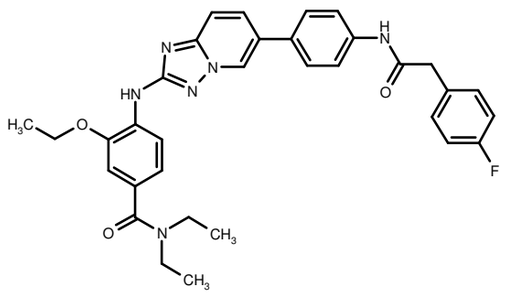
^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,49 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,50 (m, 5H), 7,58 - 7,77 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,09

(s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (**Int11.7**)

Ejemplo 01.10

3-etoxi-*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida

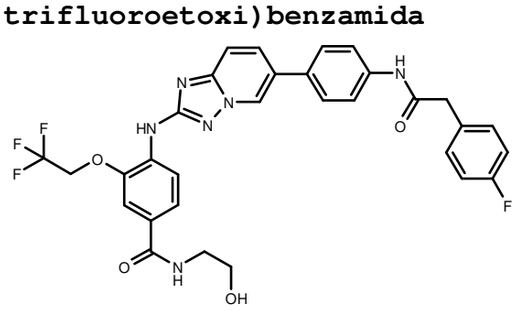


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6, señales detectadas): δ [ppm]= 1,09 (t, 6H), 1,39 (t, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 6,89 - 6,99 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,58 - 7,76 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*,*N*-dietilbenzamida (**Int11.8**)

Ejemplo 01.11

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



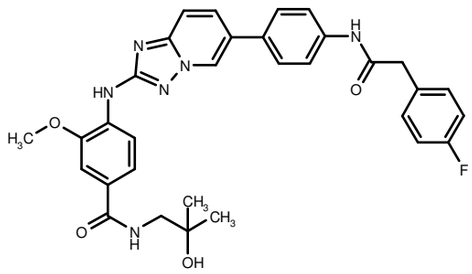
^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,25 - 3,37 (m, 2H), 3,49

(q, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,73 (t, 1H), 4,89 (q, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,27 – 7,42 (m, 2H), 7,54 – 7,78 (m, 7H), 7,92 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,25 – 8,40 (m, 2H), 9,12 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (**Int12.3**)

Ejemplo 01.12

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida



A una suspensión agitada de **Int3.4** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (1,0 mL) se agregó **Int10.4** (167 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (294 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatogra-

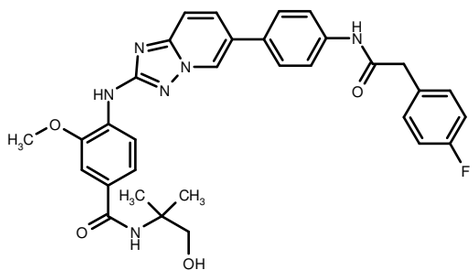
fía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de etanol para dar 106 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 3,23 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,48 – 7,57 (m, 2H), 7,60 – 7,77 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,23 – 8,39 (m, 2H), 9,11 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).

Comenzando con el Intermediario **Int3.4**, se prepararon los Ejemplos **Ejemplo 01.13** a **Ejemplo 01.18** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.12.**

Ejemplo 01.13

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida

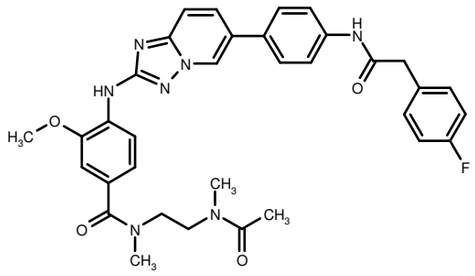


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,93 (t, 1H), 7,06 – 7,18 (m, 2H), 7,29 – 7,49 (m, 5H), 7,60 – 7,77 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,19 – 8,35 (m, 2H), 9,09 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida (**Int10.5**)

Ejemplo 01.14

***N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida**

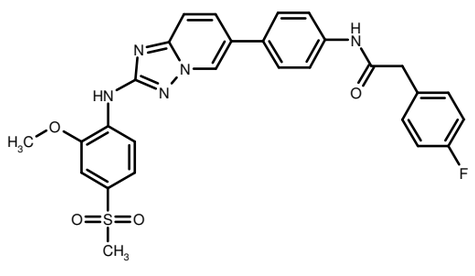


^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,97 (s, 3H), 2,71 - 3,13 (m, 6H), 3,55 (d ancho, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (**Int10.8**)

Ejemplo 01.15

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida



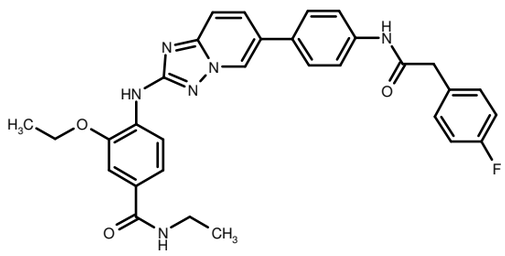
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 10,29

(s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (**Int10.11**)

Ejemplo 01.16

3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida

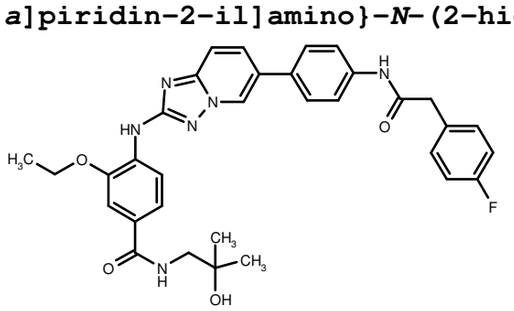


^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,21 - 3,27 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,59 - 7,77 (m, 5H), 7,91 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida (**Int11.4**)

Ejemplo 01.17

3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida



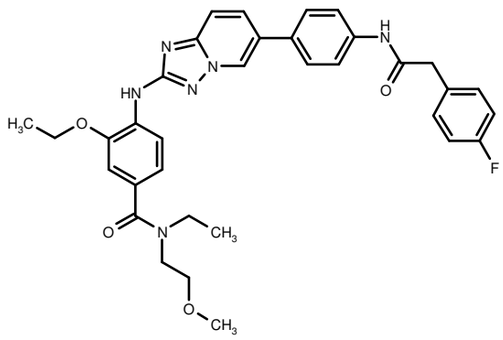
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,23 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,57 (s,

1H), 7,09 – 7,17 (m, 2H), 7,31 – 7,38 (m, 2H), 7,48 – 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,66 – 7,76 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H), 8,10 – 8,18 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 9,05 – 9,17 (m, 1H), 10,29 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (**Int11.6**)

Ejemplo 01.18

3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-metoxietil)benzamida

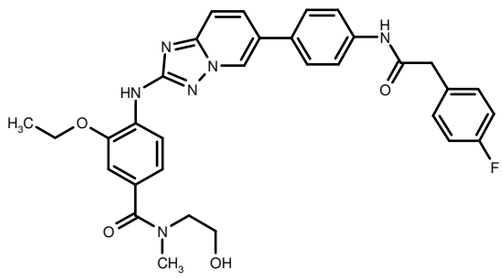


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (s ancho, 6H), 3,64 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 6,92 – 7,03 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,56 – 7,78 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int3.4**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida (**Int11.9**)

Ejemplo 01.19

3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida



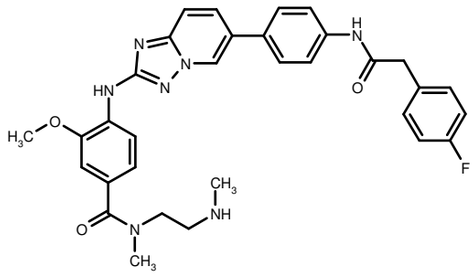
A una suspensión agitada de **Int3.4** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,5 mL) se agregó **Int11.11** (176 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (294 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó más aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg), el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 2h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó etanol (5 mL) y ácido clorhídrico 2N (1 mL) al residuo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La

cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter diisopropílico para dar 84 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 2,95 (s ancho, 3H), 3,32 - 3,60 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,79 (s ancho, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,09 (d ancho, 1H), 10,28 (s, 1H).

Ejemplo 01.20

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida



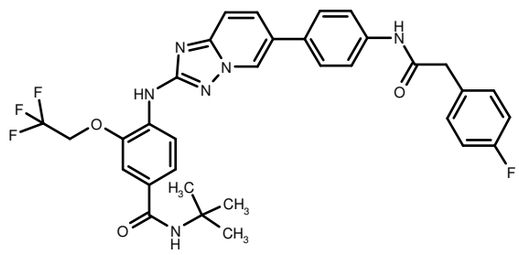
A una suspensión agitada del **Ejemplo Intermediario Int16.1** (125 mg) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzarse pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 78 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6, señales detectadas): δ [ppm]= 2,30 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,06 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12 - 7,18

(m, 2H), 7,36 – 7,44 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,91 (dd, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,96 – 9,07 (m, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo 01.21

***N*-*tert*-butil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**



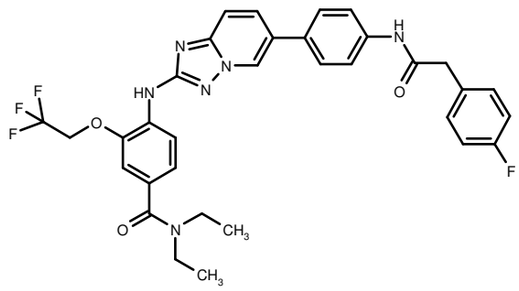
Se mezcló *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (100 mg), *N*-*tert*-butil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida **Int13.2** (133 mg), cloro(diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfin- [2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) (8,8 mg), Brett-Phos (5,9 mg), y tert-butóxido de sodio (48,6 mg), y se agregó tolueno desgasificado (2,0 mL). La mezcla se calentó durante 12h a 130 °C, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: acetato de etilo/ ciclohexano 5:1) para dar 34 mg (18%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 4,95 (q, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 2H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,56 – 7,63 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,70 – 7,79 (m,

4H), 7,96 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.22

***N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**



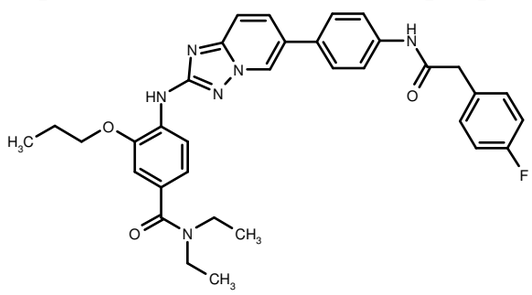
Se mezcló *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (40,5 mg), *N*,*N*-dietil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida **Int15.2** (54 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) tert-butilmetiléter (3,7 mg), X-Phos (2,1 mg), y tert-butóxido de sodio (19,7 mg), y se agregó tolueno desgasificado (1,3 mL). La mezcla se calentó durante 8 h a 130 °C, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente acetato de etilo/ ciclohexano 2:1 a 4:1) para dar 25 mg (35%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), (4H bajo agua), 3,68 (s, 2H), 4,92 (q, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,13 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,21 (m, 1H), 7,35 – 7,41 (m, 2H),

7,67 (d, 1H), 7,69 – 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 01.23

***N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-propoxibenzamida**



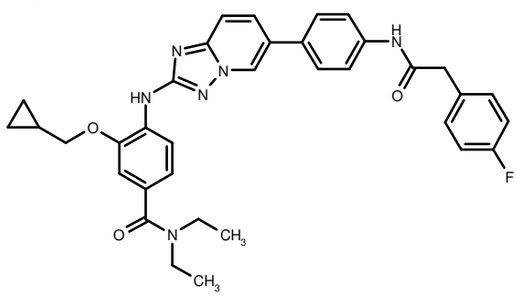
Se mezcló *N*-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (79 mg), *N*,*N*-dietil-4-iodo-3-propoxibenzamida **Int15.3** (95 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) tert-butilmetiléter (7,2 mg), X-Phos (4,2 mg), y tert-butóxido de sodio (38,5 mg), y se agregó tolueno desgasificado (1,6 mL). La mezcla se calentó durante 8 h a 130 °C, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente acetato de etilo/ ciclohexano 2:1 a 8:1) para dar 45 mg (35%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,04 (t, 3H), 1,13 (t, 6H), 1,79 – 1,90 (m, 2H), 3,30 – 3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,97 – 7,01 (m, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 2H), 7,36 – 7,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,74 (d, 4H), 7,94

(dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.24

3-(ciclopropilmetoxi)-*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida



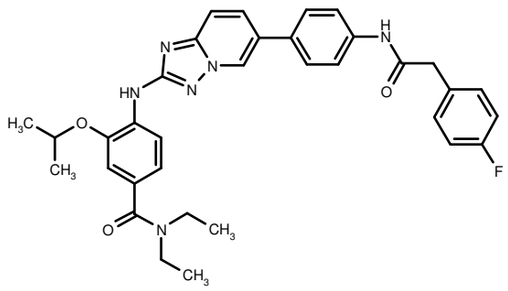
Se mezcló *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (61 mg), 3-(ciclopropilmetoxi)-*N*,*N*-dietil-4-iodobenzamida **Int15.4** (76 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) tert-butilmetiléter (5,6 mg), X-Phos (3,2 mg), y tert-butóxido de sodio (29,8 mg), y se agregó tolueno desgasificado (1,9 mL). La mezcla se calentó durante 8 h a 130 °C, luego se diluyó con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente acetato de etilo/ ciclohexano 2:1 a 4:1) para dar 30 mg (28%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,39 (q, 2H), 0,58 – 0,64 (m, 2H), 1,12 (t, 6H), 1,30 – 1,40 (m, 1H), 3,31 – 3,39 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 6,97 – 7,01 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 4H),

7,93 (d, 1H), 7,95 – 7,97 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H).

Ejemplo 01.25

***N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-isopropoxibenzamida**



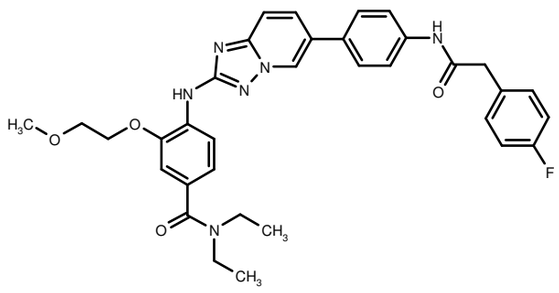
Se mezcló *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (79 mg), *N*,*N*-dietil-4-iodo-3-isopropoxibenzamida **Int15.5** (95 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) tert-butilmetiléter (7,2 mg), X-Phos (4,2 mg), y tert-butóxido de sodio (38,5 mg), y se agregó tolueno desgasificado (1,6 mL). La mezcla se calentó durante 8 h a 130 °C, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente acetato de etilo/ciclohexano 2:1 a 8:1) para dar 27 mg (20%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 1,36 (d, 6H), 3,30 – 3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 4,72 – 4,80 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,00 – 7,02 (m, 1H), 7,13 – 7,20 (m,

2H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,13 (s ancho, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.26

***N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2-metoxietoxi)benzamida**



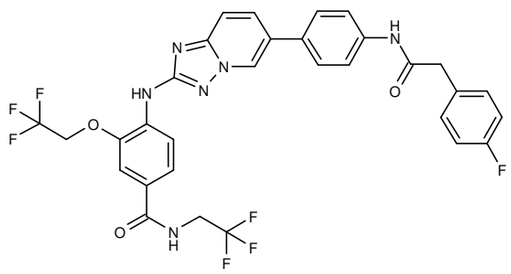
Se mezcló *N*-[4-(2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (**Int3.4**) (60 mg), *N*,*N*-dietil-4-iodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida **Int15.6** (75 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) tert-butilmetiléter (5,5 mg), X-Phos (3,2 mg), y tert-butóxido de sodio (29 mg), y se agregó tolueno desgasificado (0,9 mL). La mezcla se calentó durante 8 h a 130 °C, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente acetato de etilo/ ciclohexano 2:1 a 1:0) para dar 12 mg (12%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 3,31 – 3,44 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,74 – 3,78 (m, 2H), 4,22 – 4,26 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 –

7,20 (m, 2H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,70 – 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,13 – 9,14 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.27

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



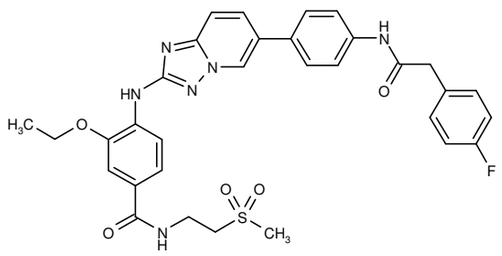
A una suspensión agitada de **Int3.4** (85 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,4 mL) se agregó **Int12.4** (156 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (14 mg) y X-Phos (8 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio en polvo (250 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 122 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 (s, 2H), 4,06 –

4,20 (m, 2H), 4,95 (q, 2H), 7,10 – 7,23 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 – 7,81 (m, 7H), 7,96 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 01.28

3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida

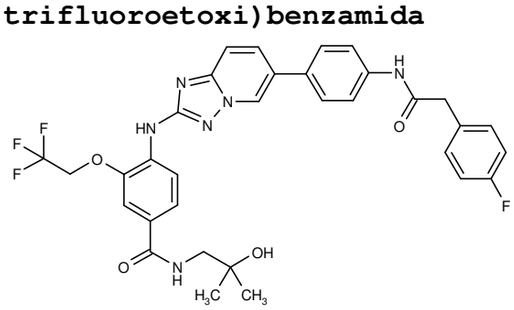


Comenzando con **Int3.4** y **Int11.12**, se preparó el **Ejemplo 01.28** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,60 – 3,74 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 7,10 – 7,22 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,47 – 7,56 (m, 2H), 7,63 – 7,81 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 01.29

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

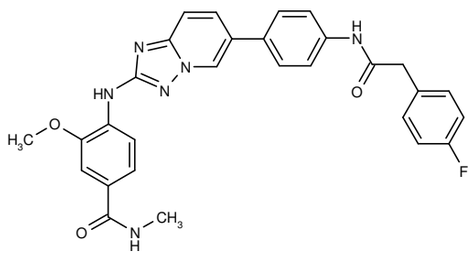


Comenzando con **Int3.4** y **Int12.6**, se preparó el **Ejemplo 01.29** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 6H), 3,27 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,95 (q, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,63 - 7,81 (m, 7H), 7,96 (dd, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 01.30

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

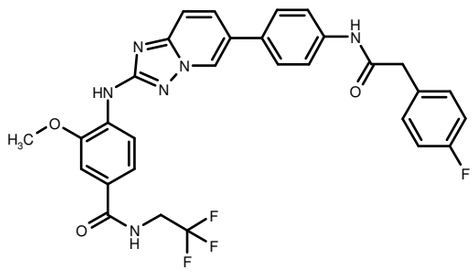


Comenzando con **Int3.4** y 4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, se preparó el **Ejemplo 01.30** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,79 (d, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,64 - 7,80 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,38 (m, 3H), 9,14 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.31

4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

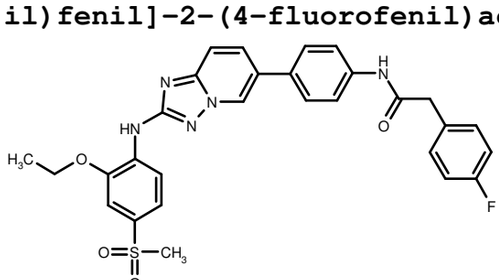


Comenzando con **Int3.4** y **Int10.12**, se preparó el **Ejemplo 01.31** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,70 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,10 (dd, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,75 (s, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 2H), 8,98 (t, 1H), 9,12 - 9,18 (m, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 01.32

***N*-[4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**



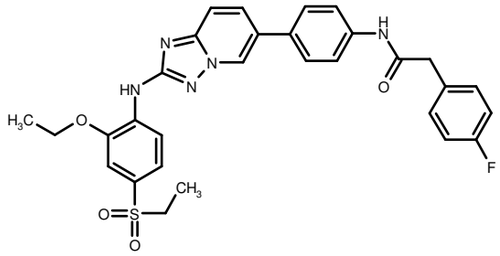
A una suspensión agitada de **Int3.4** (200 mg) en tolueno (5,0 mL) y NMP (2,5 mL) se agregó **Int11.15** (232 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (46 mg) y X-Phos (27 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (587 mg) y el recipiente se desgasificó

dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de aminofase-gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 150 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,08 – 7,16 (m, 2H), 7,31 – 7,38 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 – 7,78 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,41 – 8,54 (m, 2H), 9,10 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 01.33

***N*-[4-(2-{[2-etoxi-4-(etilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**



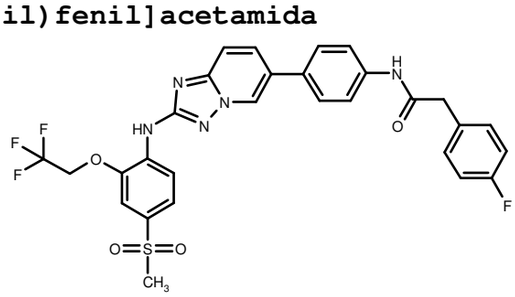
A una suspensión agitada de **Int3.4** (100 mg) en tolueno (2,5 mL) y NMP (1,4 mL) se agregó **Int11.17** (122 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (293 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 35 minutos. La mezcla de reacción se filtró a

través de una columna de aminofase-gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 68 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,22 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 7,09 – 7,17 (m, 2H), 7,31 – 7,38 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,64 – 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,45 – 8,55 (m, 2H), 9,11 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 01.34

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida



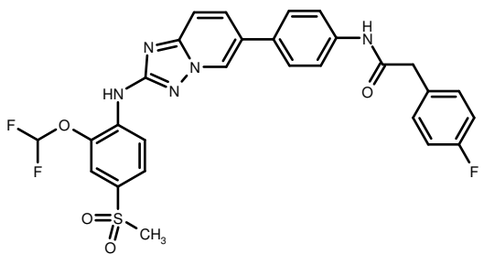
A una suspensión agitada de **Int3.4** (500 mg) en tolueno (15 mL) y NMP (5 mL) en un tubo sellado se agregó **Int12.9** (600 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (114 mg), X-Phos (67 mg), y fosfato de potasio en polvo (1,03 g). El tubo se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 120°C con un baño de aceite durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 600 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,64 (s,

2H), 5,00 (q, 2H), 7,07 – 7,19 (m, 2H), 7,30 – 7,39 (m, 2H), 7,57 – 7,77 (m, 7H), 7,94 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 01.35

***N*–[4–(2–{[2–(difluorometoxi)–4–(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5–*a*]piridin–6–il)fenil]–2–(4–fluorofenil)acetamida**

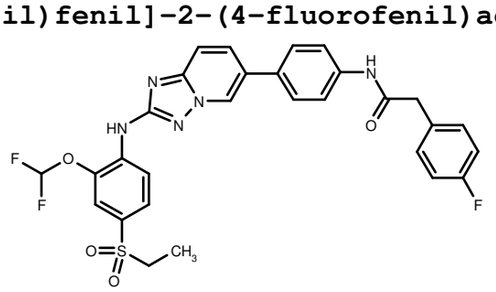


Comenzando con **Int3.4** y **Int17.3**, se preparó el **Ejemplo 01.35** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H–RMN (40 0MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,68 – 7,80 (m, 6H), 7,82 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,13 – 9,16 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.36

***N*–[4–(2–{[2–(difluorometoxi)–4–(etilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5–*a*]piridin–6–il)fenil]–2–(4–fluorofenil)acetamida**



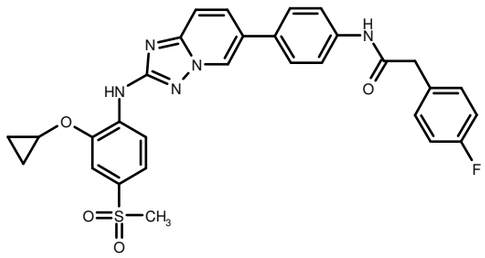
Comenzando con **Int3.4** y **Int17.5**, se preparó el **Ejemplo 01.36** de manera análoga al procedimiento para la prepara-

ción del **Ejemplo 01.27.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 3,28 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,69 – 7,81 (m, 6H), 7,98 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 01.37

***N*-[4-(2-{[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**



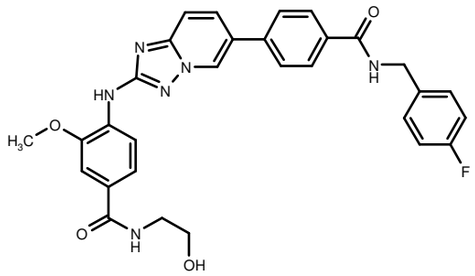
A una suspensión agitada de **Int3.4** (98 mg) en tolueno (2,5 mL) y NMP (1,4 mL) se agregó **Int18.3** (118 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (22 mg) y X-Phos (13 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (288 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 85° C con un baño de aceite durante 35 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de aminofase-gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 65 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,72 – 0,94 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,03 – 4,14 (m, 1H), 7,06 – 7,19 (m,

2H), 7,27 – 7,40 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,61 – 7,78 (m, 6H), 7,92 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo 02.1

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida



A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (1,0 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.3** (114 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (294 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1), se eliminaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 70 mg del compuesto del título.

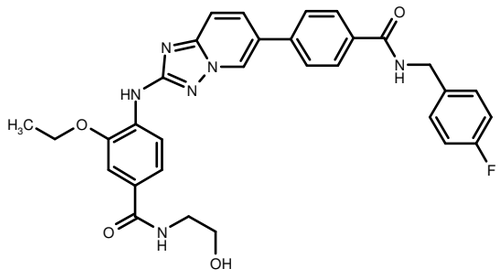
^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,30 – 3,35 (m, 2H), 3,42 – 3,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,71 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,28 – 7,39 (m, 2H), 7,45 – 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,83 – 8,05 (m, 5H), 8,22 – 8,40 (m, 3H),

9,11 (t, 1H), 9,27 (s, 1H).

Comenzando con el Intermediario **Int5.2**, se prepararon los Ejemplos **Ejemplo 02.2** a **Ejemplo 02.4** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.1.**

Ejemplo 02.2

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

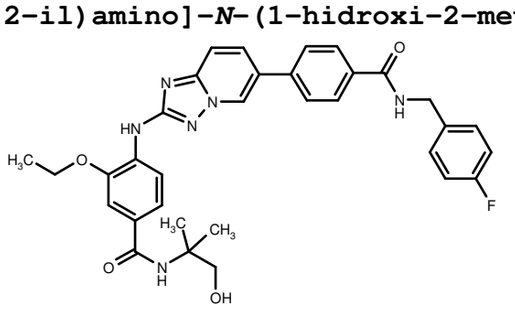


^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 2H), 3,44 - 3,52 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,71 (t, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,88 - 8,04 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 2H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.2**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (**Int11.5**)

Ejemplo 02.3

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida

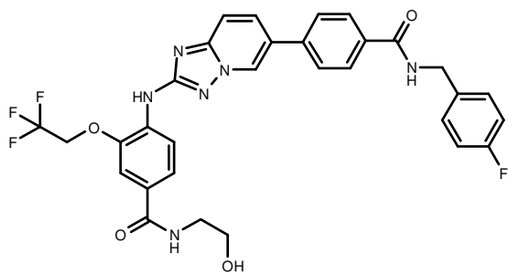


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,87 - 4,96 (m, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,28 - 7,51 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,87 - 8,05 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (d, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.2**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (**Int11.7**)

Ejemplo 02.4

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

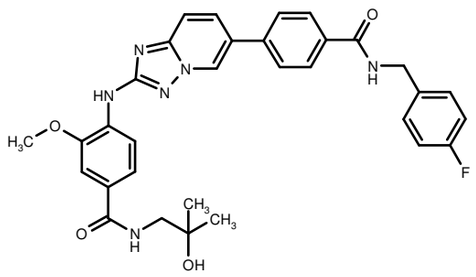


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,68 - 4,77 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,56 - 7,74 (m, 3H), 7,85 - 8,07 (m, 5H), 8,24 - 8,39 (m, 3H), 9,12 (t, 1H), 9,24 - 9,33 (m, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.2**; 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (**Int12.3**)

Ejemplo 02.5

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida



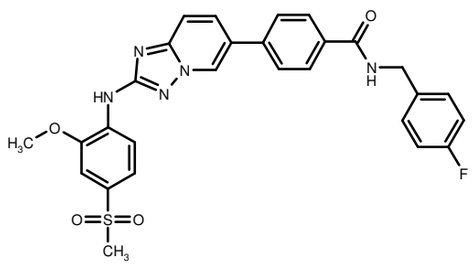
A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (1,5 mL) se agregó **Int10.4** (167 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-terc-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (294 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar 72 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 3,23 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,58 (s, 1H), 7,07 – 7,20 (m, 2H), 7,30 – 7,38 (m, 2H), 7,49 – 7,57 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,86 – 8,05 (m, 5H), 8,16 (t, 1H), 8,26 – 8,39 (m, 2H), 9,07 – 9,17 (m, 1H), 9,27 (d, 1H).

Comenzando con el Intermediario **Int5.2**, se prepararon los Ejemplos **Ejemplo 02.6** a **Ejemplo 02.7** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.5.**

Ejemplo 02.6

***N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

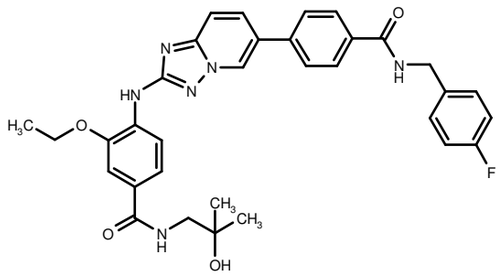


^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 4H), 8,03 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,25 - 9,32 (m, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.2**; 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (**Int10.11**)

Ejemplo 02.7

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

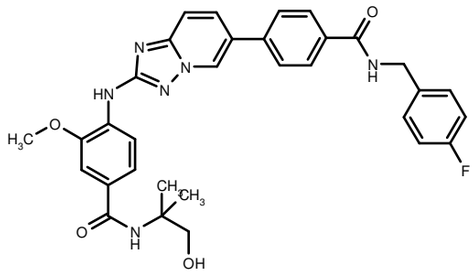


^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 1,43 (t, 3H), 3,23 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,57 (s, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,85 - 8,06 (m, 5H), 8,14 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.2**; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (**Int11.6**)

Ejemplo 02.8

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida



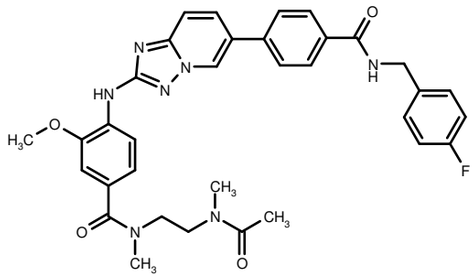
A una suspensión agitada de **Int5.2** (250 mg) en tolueno (6,5 mL) y NMP (3,0 mL) se agregó **Int10.5** (314 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (57 mg) y X-Phos (34 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (734 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice seguida por cromatografía sobre gel de sílice dio 210 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (s ancho, 6H), 3,50 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,09 -

7,17 (m, 2H), 7,31 – 7,37 (m, 2H), 7,38 – 7,43 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,87 – 8,05 (m, 5H), 8,24 – 8,34 (m, 2H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (dd, 1H).

Ejemplo 02.9

***N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida**

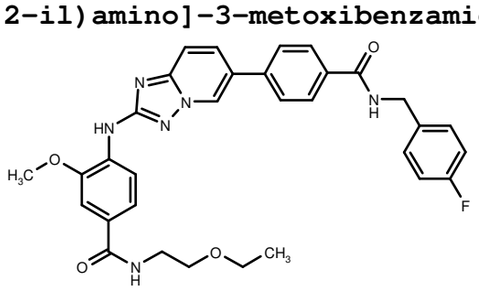


Comenzando con el Intermediario **Int5.2** y *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (**Int10.8**), se preparó el **Ejemplo 02.9** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.8.**

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,97 (s, 3H), 2,72 – 3,15 (m, 6H), 3,55 (d ancho, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,00 – 7,07 (m, 2H), 7,10 – 7,18 (m, 2H), 7,36 – 7,44 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,96 – 8,06 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 02.10

***N*-(2-etoxietil)-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida**

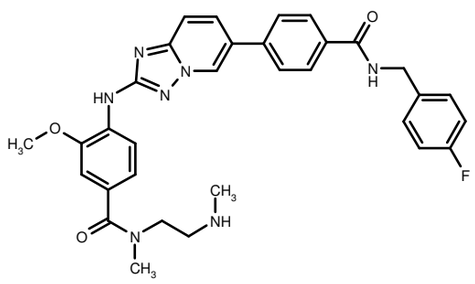


A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,3 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.6** (125 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y tert-butóxido de sodio (133 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 70 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 3,34 – 3,50 (m, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,47 – 7,56 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,87 – 8,05 (m, 5H), 8,29 – 8,35 (m, 2H), 8,40 (t, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 02.11

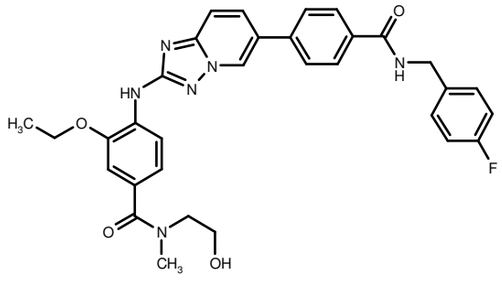
4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida



A una suspensión agitada del **Ejemplo Intermediario Int16.2** (65 mg) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzarse pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 38 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6, señales detectadas): δ [ppm]= 2,30 (s, 3H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,04 - 7,18 (m, 4H), 7,41 (dd, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,96 - 8,06 (m, 4H), 8,31 (d, 1H), 8,84 - 8,91 (m, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 02.12

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida



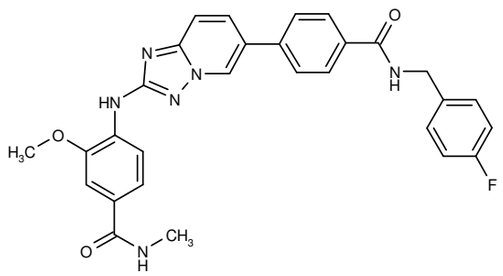
A una suspensión agitada de **Int5.2** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (1,3 mL) se agregó **Int11.11** (176 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (294 mg) y el recipiente se desgasificó

dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó etanol (5 mL) y ácido clorhídrico 2N (1 mL) al residuo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter diisopropílico para dar 27 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 2,96 (s ancho, 3H), 3,32 – 3,63 (m, 4H), 4,13 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,79 (s ancho, 1H), 6,99 – 7,08 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,86 – 8,05 (m, 5H), 8,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 02.13

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida



A una suspensión agitada de **Int5.2** (90 mg) en tolueno (3,0

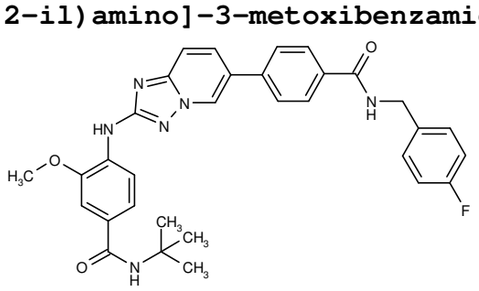
mL) y NMP (0,4 mL) se agregó 4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (104 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (14 mg) y X-Phos (8 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó fosfato de potasio en polvo (254 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h.

Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 95 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,80 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 – 7,56 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,98 – 8,08 (m, 3H), 8,27 – 8,38 (m, 3H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).

Ejemplo 02.14

***N*-*tert*-butil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida**

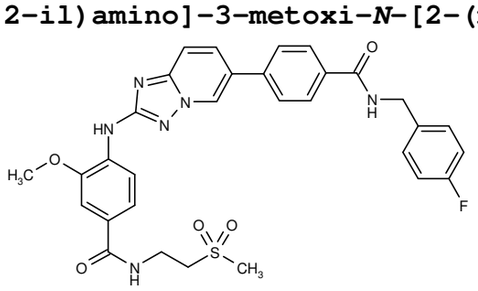


Comenzando con **Int5.2** y 4-bromo-*N*-*tert*-butil-3-metoxibenzamida, se preparó el **Ejemplo 02.14** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,07 (m, 3H), 8,29 – 8,35 (m, 2H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

Ejemplo 02.15

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida

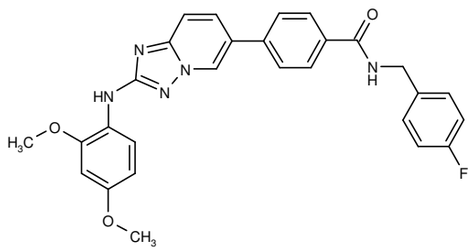


Comenzando con **Int5.2** y **Int10.13**, se preparó el **Ejemplo 02.15** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,05 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,11 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,49 – 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,98 – 8,08 (m, 3H), 8,37 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).

Ejemplo 02.16

4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

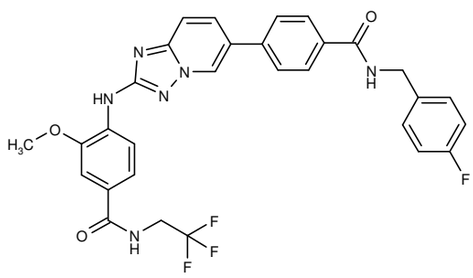


Comenzando con **Int5.2** y 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno, se preparó el **Ejemplo 02.16** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,86 – 7,93 (m, 3H), 7,93 – 8,03 (m, 4H), 9,14 (t, 1H), 9,21 (d, 1H).

Ejemplo 02.17

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

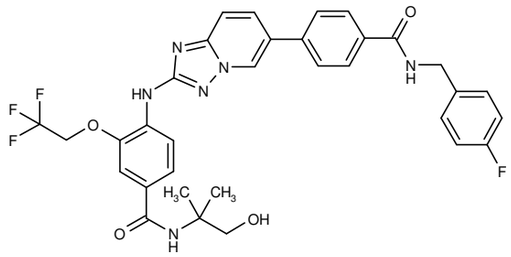


Comenzando con **Int5.2** y **Int10.12**, se preparó el **Ejemplo 02.17** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,96 (s, 3H), 4,05 – 4,17 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,34 – 7,42 (m, 2H), 7,54 – 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,95 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ejemplo 02.18

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

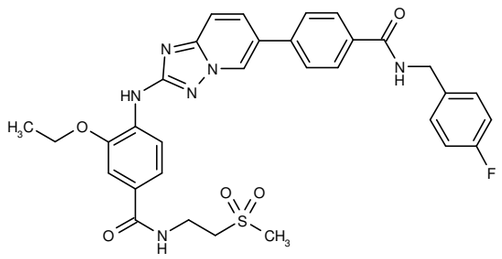


Comenzando con **Int5.2** y **Int12.5**, se preparó el **Ejemplo 02.18** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 3,54 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,90 - 5,00 (m, 3H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

Ejemplo 02.19

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida



Comenzando con **Int5.2** y **Int11.12**, se preparó el **Ejemplo 02.19** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

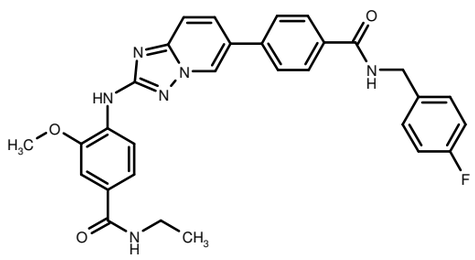
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 3,01 (s,

3H), 3,35 (t, 2H),

3,59 – 3,68 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,09 – 7,19 (m, 2H), 7,30 – 7,38 (m, 2H), 7,45 – 7,53 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 1H), 7,87 – 7,93 (m, 2H), 7,96 – 8,05 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Ejemplo 02.20

***N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida**

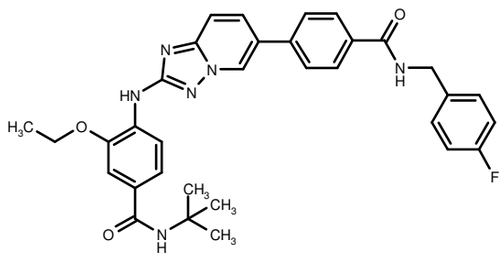


Comenzando con **Int5.2** y 4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-benzamida, se preparó el **Ejemplo 013.21** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,46 – 7,52 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,88 – 7,93 (m, 2H), 7,98 (d, 3H), 8,29 – 8,35 (m, 3H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 02.21

***N*-*tert*-butil-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]benzamida**

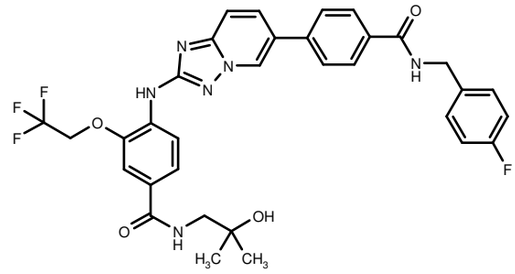


Comenzando con **Int5.2** y **Int11.3**, se preparó el **Ejemplo 02.21** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 9H), 1,46 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 02.22

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



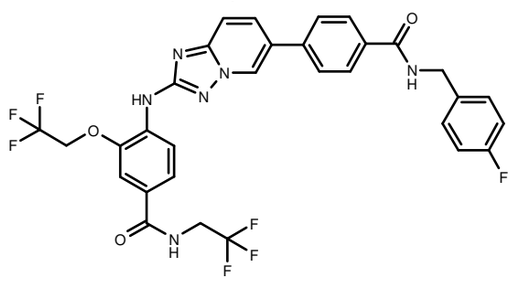
Comenzando con **Int5.2** y **Int12.6**, se preparó el **Ejemplo 02.22** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 6H), 3,28 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,95 (q, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,63 – 7,78 (m, 3H), 7,91 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 8,09 (m, 3H), 8,19 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,37

(d, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 02.23

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

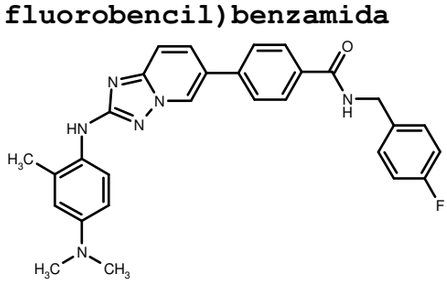


Comenzando con **Int5.2** y **Int12.4**, se preparó el **Ejemplo 02.23** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,06 - 4,20 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,67 - 7,78 (m, 3H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,38 - 8,46 (m, 2H), 8,94 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,29 - 9,35 (m, 1H).

Ejemplo 02.24

4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



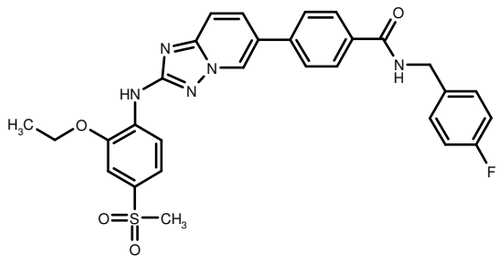
Comenzando con **Int5.2** y 4-bromo-*N*,*N*,3-trimetilanilina, se preparó el **Ejemplo 02.24** de manera análoga al procedimiento

para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 4,48 (d, 2H), 6,53 – 6,64 (m, 2H), 7,11 – 7,20 (m, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,84 – 7,93 (m, 3H), 7,96 – 8,03 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,12 (t, 1H).

Ejemplo 02.25

4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

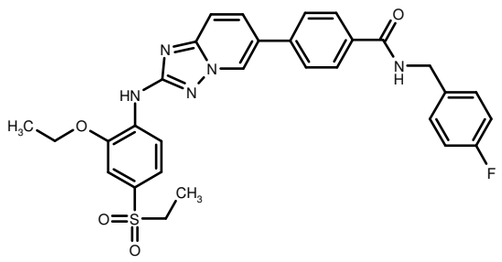


Comenzando con **Int5.2** y **Int11.15**, se preparó el **Ejemplo 02.25** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.32.**

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,44 (t, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,05 – 7,17 (m, 2H), 7,31 – 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,87 – 8,05 (m, 5H), 8,49 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 9,27 (dd, 1H).

Ejemplo 02.26

4-(2-{[2-etoxi-4-(etilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

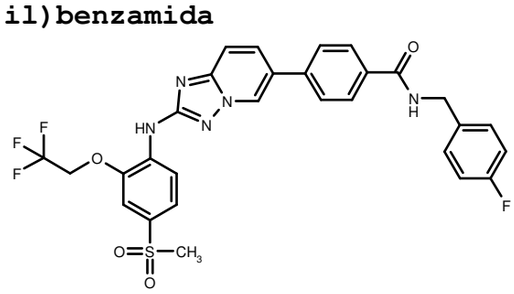


Comenzando con **Int5.2** y **Int11.17**, se preparó el **Ejemplo 02.26** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.33.**

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,23 (q, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 7,06 – 7,19 (m, 2H), 7,28 – 7,39 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,85 – 8,08 (m, 5H), 8,50 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).

Ejemplo 02.27

***N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

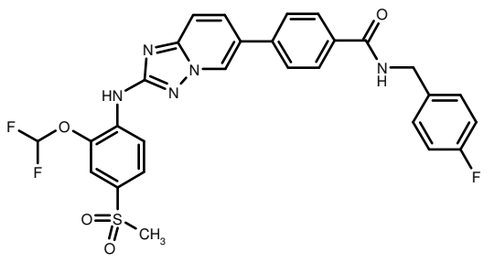


Comenzando con **Int5.2** y **Int12.9**, se preparó el **Ejemplo 02.27** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.32.**

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 5,00 (q, 2H), 7,06 – 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,56 – 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,85 – 8,09 (m, 5H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 02.28

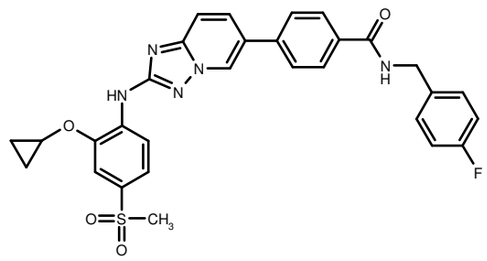
4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



Comenzando con **Int5.2** y **Int17.3**, se preparó el **Ejemplo 02.28** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.27**, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,23 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 8,00 – 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,29 – 9,33 (m, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 02.29

4-(2-{[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



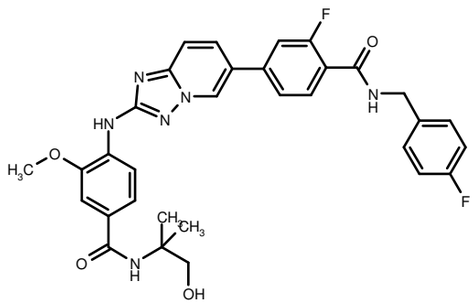
Comenzando con **Int5.2** y **Int18.3**, se preparó el **Ejemplo 02.29** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.37.**

^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,83 – 0,96 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 4,13 (tt, 1H), 4,50 (d, 2H), 7,13 – 7,21 (m, 2H),

7,39 (dd, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 – 8,05 (m, 4H), 8,07 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ejemplo 03.1

2-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida



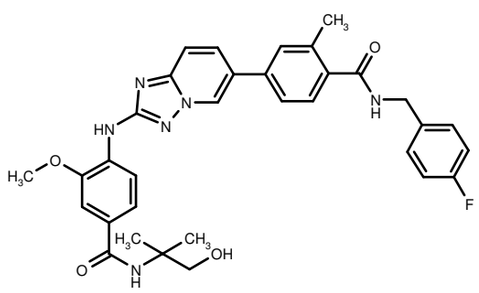
A una suspensión agitada de **Int6.2** (100 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (1,0 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.5** (119 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (280 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1), se eliminaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con acetato de etilo para dar 40 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,08 – 7,21 (m, 2H), 7,30 – 7,51 (m, 5H), 7,63 – 7,75 (m, 3H), 7,82 (d,

1H), 8,02 (dd, 1H), 8,24 – 8,37 (m, 2H), 8,85 – 8,96 (m, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ejemplo 04.1

***N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metilbenzamida**

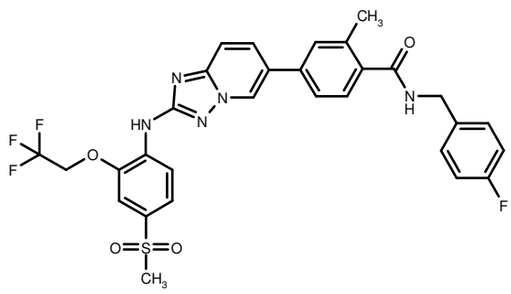


A una suspensión agitada de **Int7.2** (100 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (1,0 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.5** (120 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (282 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1), se eliminaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio 45 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 4,89 – 4,97 (m, 1H), 7,09 – 7,21 (m, 2H), 7,31 – 7,50 (m, 6H), 7,61 – 7,73 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,23 – 8,35 (m, 2H), 8,85 (t, 1H), 9,19 (dd, 1H).

Ejemplo 04.2

***N*-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

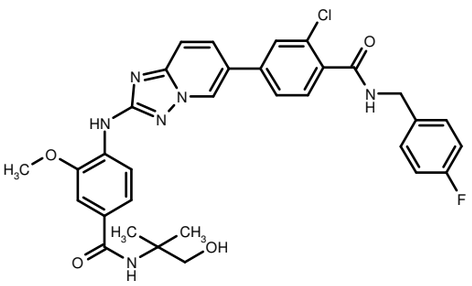


Comenzando con **Int7.2** y **Int12.9**, se preparó el **Ejemplo 04.2** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 04.1.**

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 5,00 (q, 2H), 7,09 – 7,21 (m, 2H), 7,32 – 7,40 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,58 – 7,76 (m, 5H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,84 (t, 1H), 9,22 (dd, 1H).

Ejemplo 05,1

2-cloro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida



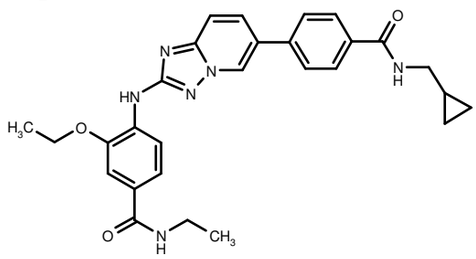
A una suspensión agitada de **Int8.2** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (0,3 mL) en un tubo sellado se agregó **Int10.5**

(115 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (221 mg), X-Phos (12 mg), y fosfato de potasio en polvo (268 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 100°C con un baño de aceite durante 3 h. Se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1), se eliminaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio un sólido que se recristalizó a partir de DCM y éter diisopropílico para dar 35 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,50 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,09 – 7,21 (m, 2H), 7,34 – 7,43 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,94 – 8,04 (m, 2H), 8,25 – 8,35 (m, 2H), 9,02 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

Ejemplo 06.1

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-etilbenzamida



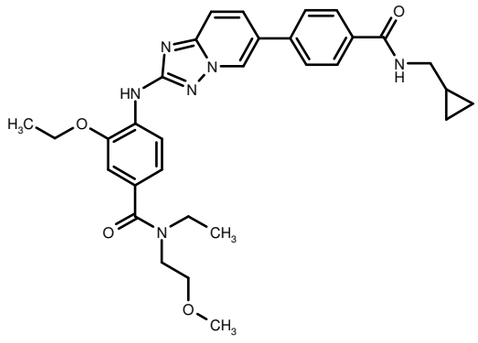
A una suspensión agitada de **Int5.4** (1500 mg) en tolueno (44,0 mL) y NMP (9,0 mL) se agregó 4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida (**Int11.4**) (1762 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-

(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (242 mg) y X-Phos (140 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó tert-butóxido de sodio (2,35 g), el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y el sólido precipitado se aisló mediante filtración. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con DCM para dar 2,2 g del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6):□δ [ppm]= 0,16 - 0,25 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,95 - 1,05 (m, 1H), 1,10 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,82 - 8,05 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Ejemplo 06.2

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida

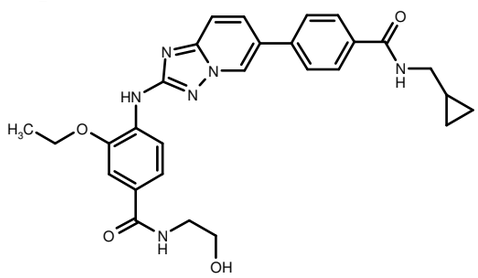


A una suspensión agitada de **Int5.4** (96 mg) en tolueno (3,0 mL) se agregó 4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida (**Int11.9**) (206 mg), aducto cloro(2-

diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (13 mg) y X-Phos (8 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó tert-butóxido de sodio (150 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida por cromatografía sobre aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 62 mg del compuesto del título.
^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,17 - 0,25 (m, 2H), 0,36 - 0,47 (m, 2H), 0,92 - 1,14 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,31 - 3,58 (m, 6H), 4,13 (q, 2H), 6,93 - 7,05 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 4H), 8,00 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 06.3

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

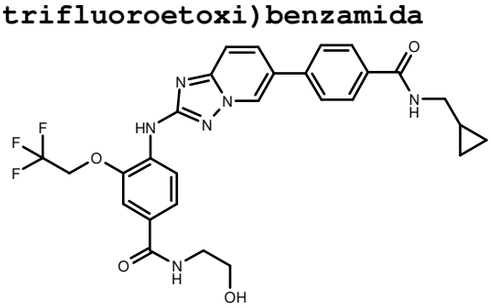


A una suspensión agitada de **Int5.4** (80 mg) en tolueno (4,0 mL) y NMP (1,0 mL) en un tubo sellado se agregó **Int11.5** (112 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (276 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se agregó una mezcla de DCM y metanol (100:1), se eliminaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 75 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,18 - 0,24 (m, 2H), 0,38 - 0,44 (m, 2H), 0,96 - 1,08 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,69 - 4,74 (m, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,86 - 7,98 (m, 4H), 8,01 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ejemplo 06.4

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



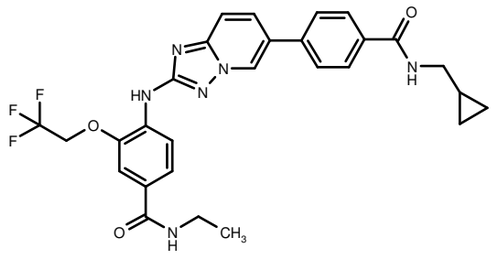
Comenzando con el Intermediario **Int5.4** y ; 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (**Int12.3**), se preparó el **Ejemplo 06.4** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 06.3.**

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,17 - 0,24 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,96 - 1,07 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,44 - 3,52 (m, 2H), 4,70 - 4,78 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 7,58 - 7,73 (m, 3H), 7,87 - 7,98 (m, 4H), 8,02 (dd, 1H), 8,26 - 8,37 (m, 3H), 8,63 (t, 1H), 9,29 (dd, 1H).

Materiales de partida: Intermediario **Int5.4**; 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (**Int12.3**)

Ejemplo 06.5

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-etil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



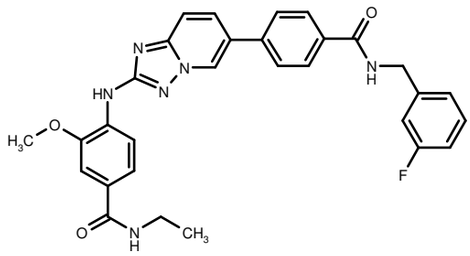
Se mezcló 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida **Int5.4** (100 mg, 76% de pureza), *N*-etil-4-iodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida **Int14.2** (111 mg), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) (18 mg), X-Phos (12 mg), y tert-butóxido de sodio (43,4 mg), y se agregó tolueno desgasificado (1,5 mL). La mezcla se calentó durante 6h a 130 °C. Luego, se agregó DCM, y la mez-

cla se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: gradiente acetato de etilo/ ciclohexano 4:1 a 8:1). El producto se trituró con DCM/tert-butilmetiléter/pentano y se recogió mediante filtración por succión para dar 30 mg (21%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,22 – 0,28 (m, 2H), 0,41 – 0,49 (m, 2H), 1,00 – 1,11 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,26 – 3,37 (m, 2H), 4,93 (q, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,90 – 8,02 (m, 4H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,32 – 8,40 (m, 2H), 8,66 (t, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 07.1

***N*-etil-4-[(6-{4-[(3-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida**



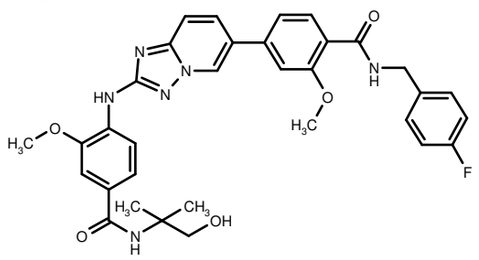
Comenzando con **Int5.8** y 4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-benzamida, se preparó el **Ejemplo 07.1** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 02.13.**

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 3,25 – 3,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 7,04 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 7,22 (m, 2H), 7,35 – 7,43 (m, 1H), 7,48 – 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 – 8,00 (m, 2H), 8,00 – 8,10 (m,

3H), 8,31 – 8,40 (m, 3H), 9,19 (t, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 08.1

***N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metoxibenzamida**

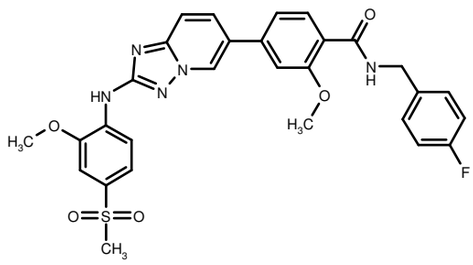


A una suspensión agitada de **Int9.2** (100 mg) en tolueno (3,0 mL) y NMP (1,0 mL) se agregó **Int10.5** (115 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-tert-butiléter (21 mg) y X-Phos (12 mg) y fosfato de potasio en polvo (271 mg). El recipiente se desgasificó dos veces y se purgó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio 200 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,04 – 7,19 (m, 2H), 7,30 – 7,54 (m, 7H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,25 – 8,34 (m, 2H), 8,74 (t, 1H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 09.1

***N*-(4-fluorobencil)-2-metoxi-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

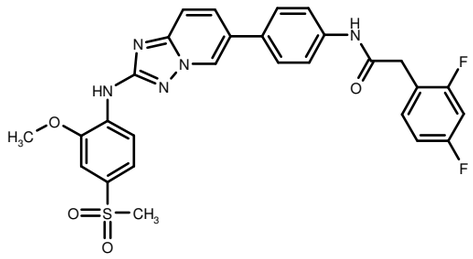


Comenzando con **Int9.2** y **Int10.11**, se preparó el **Ejemplo 09.1** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.32.**

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 7,08 – 7,18 (m, 2H), 7,30 – 7,39 (m, 2H), 7,40 – 7,47 (m, 2H), 7,49 – 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,35 (d, 1H).

Ejemplo10.1

2-(2,4-difluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida

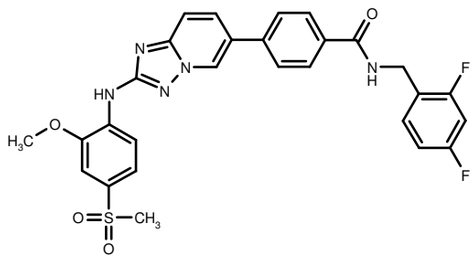


Comenzando con **Int3.6** y **Int10.11**, se preparó el **Ejemplo10.1** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 01.32.**

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,98 – 7,08 (m, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,37 – 7,47 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,61 – 7,79 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo11.1

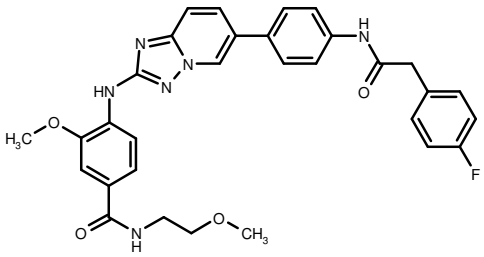
***N*-(2,4-difluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

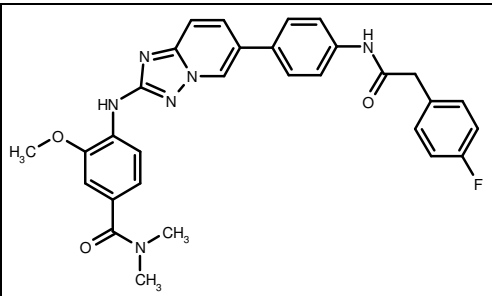
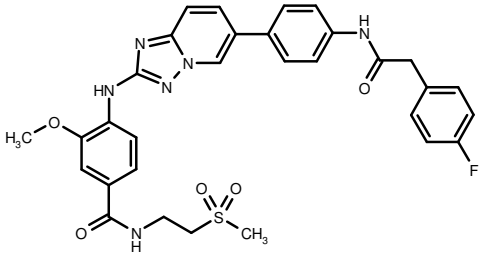


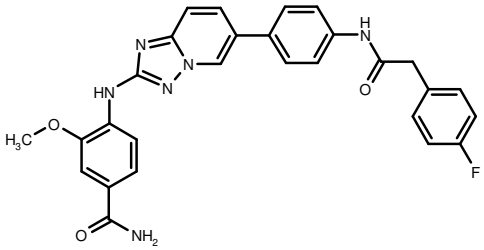
Comenzando con **Int5.7** y **Int10.11**, se preparó el **Ejemplo11.1** de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo1,27.**

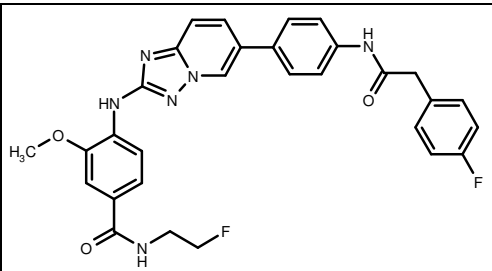
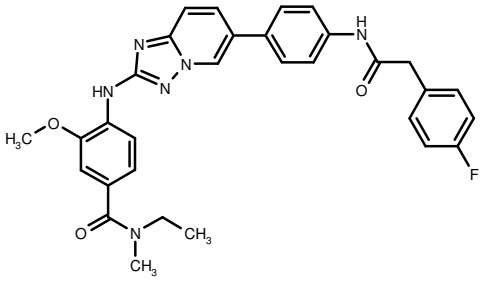
^{1}H-RMN (400M Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 – 7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,09 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).

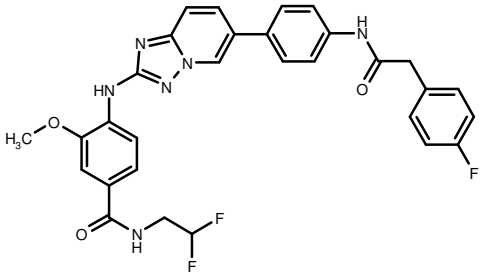
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos precedentemente:

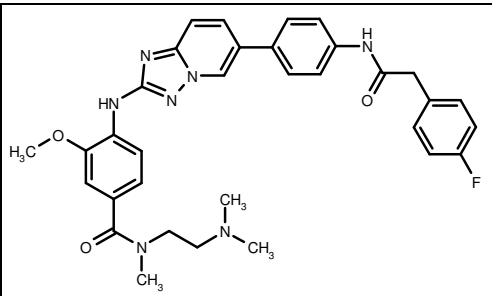
Ejemplo Nro.	Nombre	1H RMN	Estructura	PM
Ejem-plo12.01	4-{[6-(4-{[(4-fluorofe-nil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,39 - 3,53 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (q, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		568,6

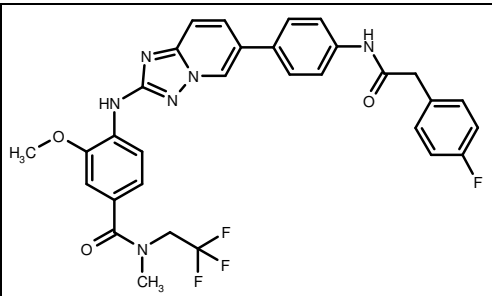
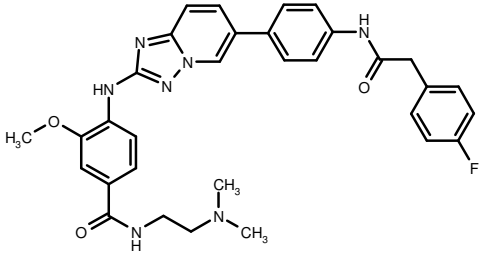
Ejemplo 12.02	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*,*N*-dimetilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,99 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		538,6
Ejemplo 12.03	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-[2-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,04 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,62 - 3,74 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,63 - 7,80 (m, 5H), 7,94 (dd,		616,7

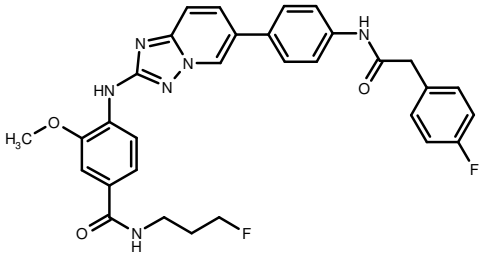
	(metilsulfonil)etil]benzamida	1H), 8,28 – 8,41 (m, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		
Ejemplo 12.04	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,11 – 7,20 (m, 2H), 7,23 (s ancho, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 – 7,61 (m, 2H), 7,64 – 7,80 (m, 5H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 – 8,38 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		510,5

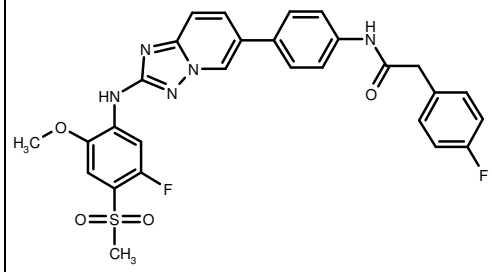
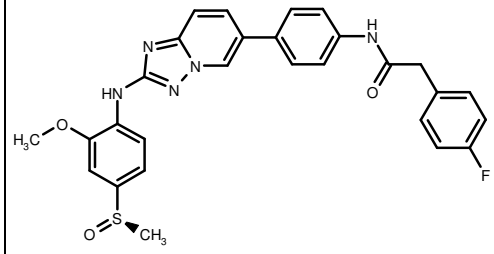
Ejemplo 12.05	*N*-(2-fluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,50 - 3,58 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,81 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		556,6
Ejemplo 12.06	*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,35 - 3,49 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,99 - 7,09 (m, 2H), 7,16 (t, 2H),		552,6

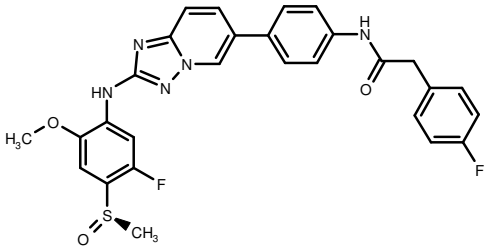
	metilbenzamida	7,38 (dd, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,69 – 7,81 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).		
Ejemplo 12.07	*N*-(2,2-difluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,95 – 6,30 (m, 1H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,32 – 7,42 (m, 2H), 7,50 – 7,62 (m, 2H), 7,65 – 7,80 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,34 – 8,41 (m, 2H), 8,74 (t, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		574,6

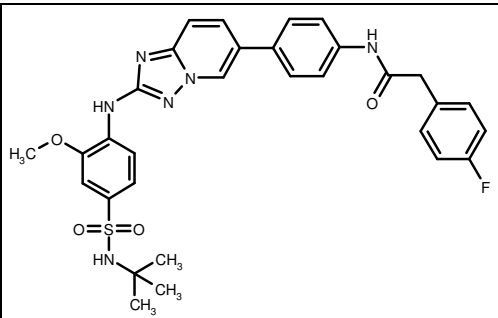
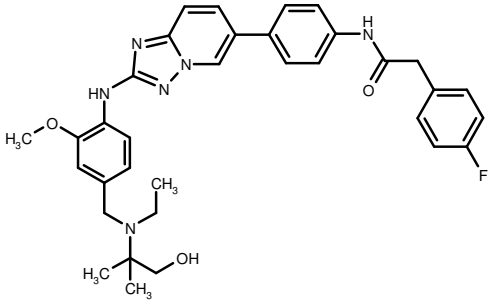
Ejemplo 12.08	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,90 - 2,33 (m, 6H), 2,38 - 2,48 (m, 2H), 2,91 - 3,04 (m, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,99 - 7,08 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (q, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		595,7

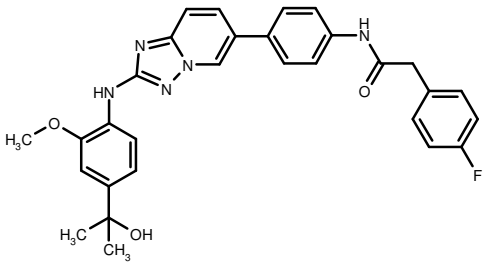
Ejemplo 12.09	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,11 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,26 - 4,40 (m, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,07 - 9,16 (m, 1H), 10,30 (s, 1H).		606,6
Ejemplo 12.10	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]tria	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 6H), 2,46 qt, 2H), 3,35 - 3,41 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,56		581,6

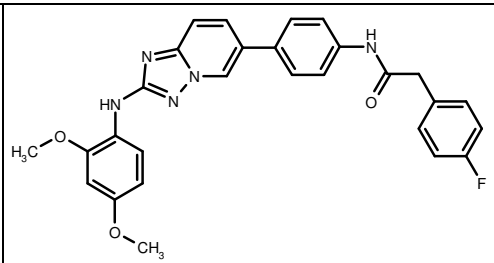
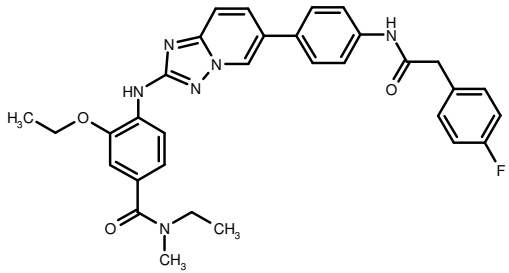
	zolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida	(m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		
Ejemplo 12.11	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,83 - 2,02 (m, 2H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,47 (t, 1H), 4,59 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (q, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,30 (s,		570,6

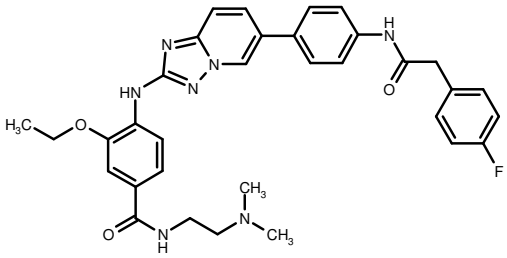
		1H).		
Ejemplo 12.12	*N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,21 - 3,27 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,63 - 7,79 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		563,6
Ejemplo 12.13	2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-	^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,59 - 7,77 (m, 5H), 7,89 (d,		529,6

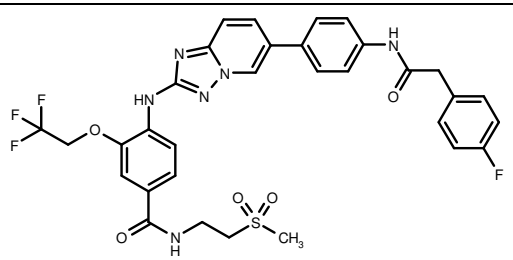
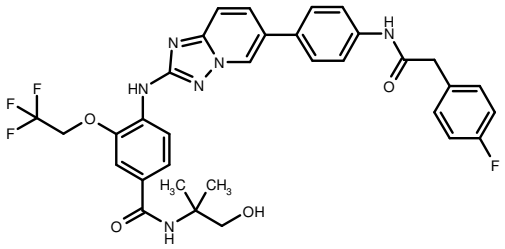
	il)fenil]acetamida	1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		
Ejemplo 12.14	*N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,79 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,07 – 7,18 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 2H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		547,6

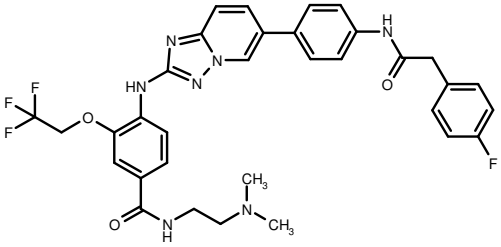
Ejemplo 12.15	*N*-[4-(2-{[4-(*tert*-butilsulfamoil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,10 – 7,21 (m, 3H), 7,29 – 7,48 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,68 – 7,80 (m, 4H), 7,89 – 7,98 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		602,7
Ejemplo 12.16	*N*-(4-{2-[(4-{[etil(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]metil}-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,82 (t, 3H), 1,01 (s ancho, 6H), 2,60 (s ancho, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,25 (s ancho, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 7,13 (t, 2H),		596,7

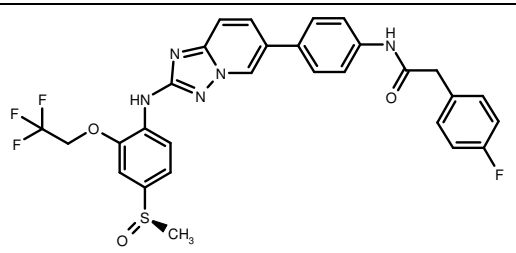
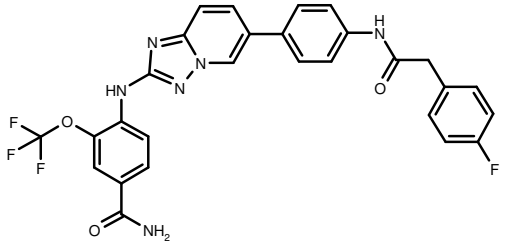
	il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	7,34 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 – 7,76 (m, 4H), 7,79 – 7,92 (m, 2H), 8,06 (s ancho, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		
Ejemplo 12.17	2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,61 – 3,68 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,09 – 7,16 (m, 3H), 7,30 – 7,37 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,64 – 7,74 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).		525,6

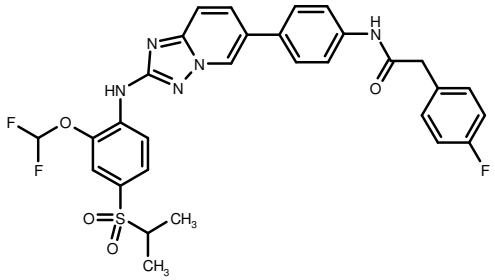
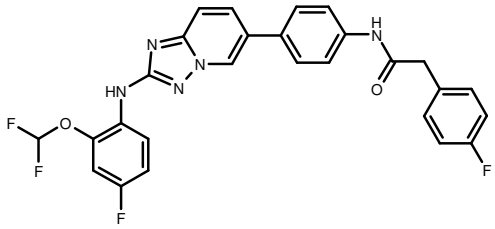
Ejemplo 12.18	*N*-(4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,67 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		497,5
Ejemplo 12.19	3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,35 - 3,49 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,34 - 7,43 (m,		566,6

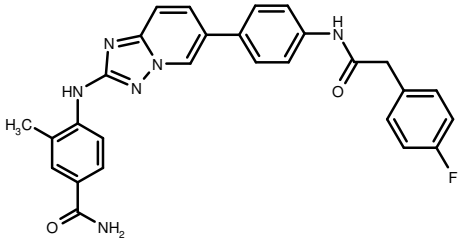
	metilbenzamida	2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		
Ejemplo 12.20	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 3,37 (q, 2H), 3,68 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 – 7,54 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,70 – 7,81 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,11 – 9,16 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).		595,7

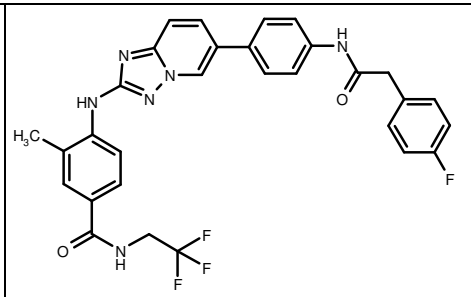
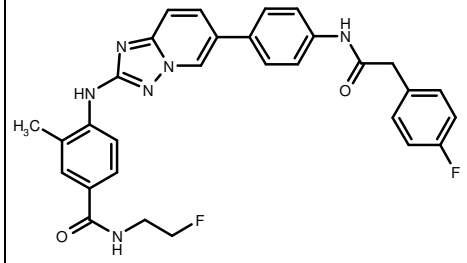
Ejemplo 12.21	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,05 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,63 - 3,76 (m, 4H), 4,92 (q, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,60 - 7,79 (m, 7H), 7,96 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		684,7
Ejemplo 12.22	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 3,54 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,89 - 5,01 (m, 3H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 1H),		650,6

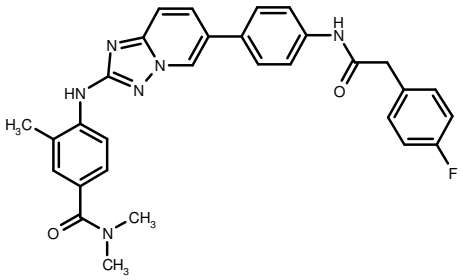
	metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	7,70 - 7,79 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		
Ejemplo 12.23	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,21 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,92 (q, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,58 - 7,84 (m, 7H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		649,6

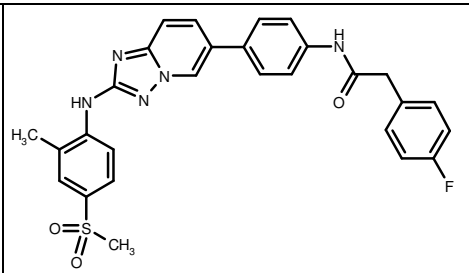
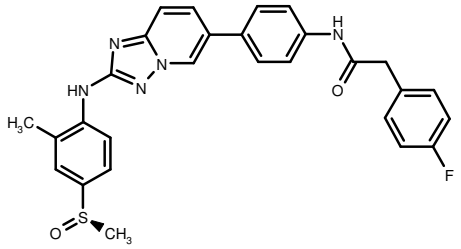
Ejemplo 12.24	2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfinil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,95 (q, 2H), 7,07 – 7,17 (m, 2H), 7,30 – 7,41 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,92 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		597,6
Ejemplo 12.25	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(trifluorometoxi)benzamida	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 7,09 – 7,17 (m, 2H), 7,30 – 7,41 (m, 3H), 7,64 – 7,76 (m, 5H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,11 (d,		564,5

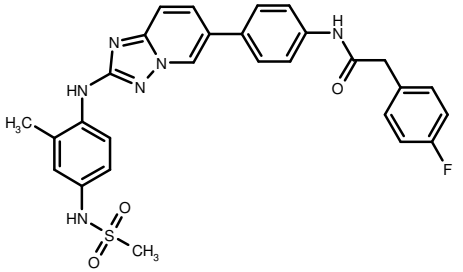
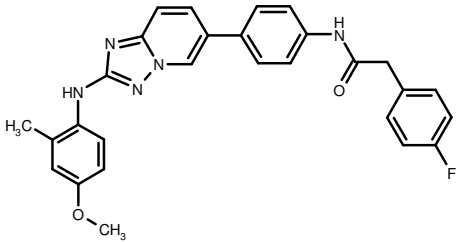
		1H), 9,70 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		
Ejemplo 12.26	*N*-[4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (d, 6H), 3,35 - 3,47 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 6H), 7,98 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).		609,6
Ejemplo 12.27	*N*-[4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,67 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 4H), 7,20 (1H, t), 7,34 - 7,43 (m, 2H),		521,5

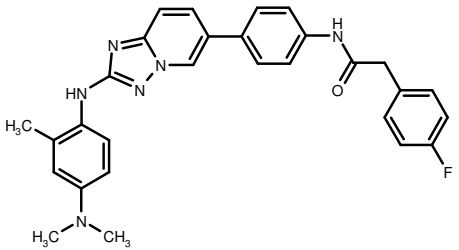
	a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	7,62 (dd, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 - 8,28 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).		
Ejemplo 12.28	4-{[6-(4-{[(4-fluorofe-nil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 3H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,84 (m, 7H), 7,92 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		494,5

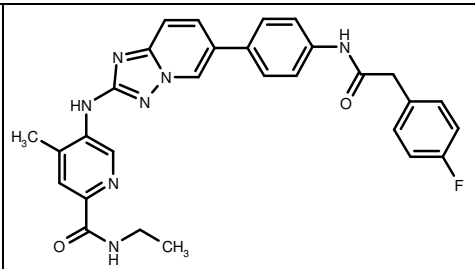
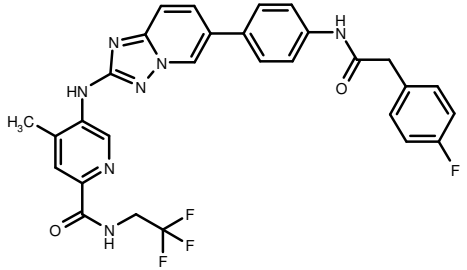
Ejemplo 12.29	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,38 (s, 3H), 3,65 - 3,72 (m, 2H), 3,99 - 4,15 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 6H), 7,93 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		576,6
Ejemplo 12.30	*N*-(2-fluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 3,52 (q, 1H), 3,59 (q, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,48 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,80		540,6

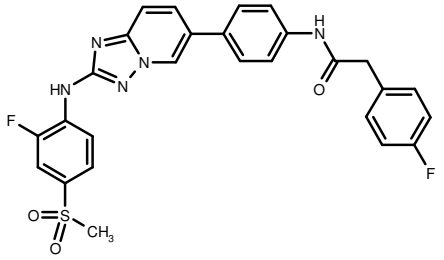
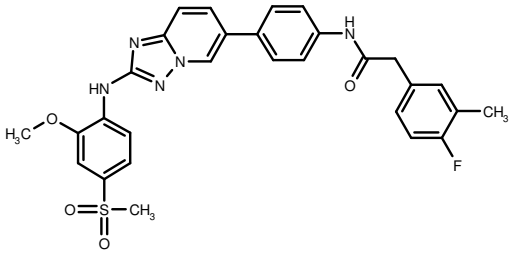
	metilbenzamida	(m, 6H), 7,92 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).		
Ejemplo 12.31	4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*,*N*,3-trimetilbenzamida	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): d [ppm]= 2,31 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,86 (dd, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,95 - 9,07 (m, 1H), 10,25 (s, 1H).		522,6

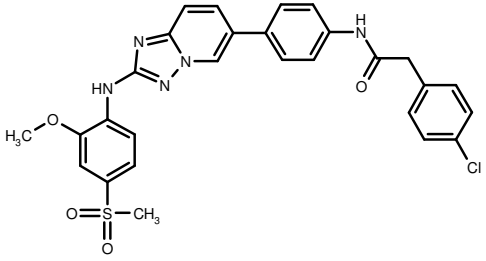
Ejemplo 12.32	2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,65 - 7,82 (m, 7H), 7,95 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		529,6
Ejemplo 12.33	2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,08 (d, 1H),		513,6

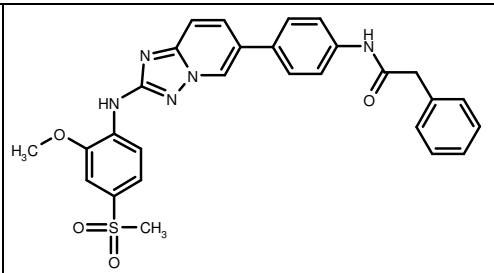
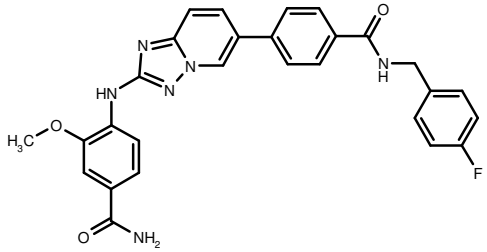
		10,31 (s, 1H).		
Ejemplo 12.34	2-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[2-({2-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil}acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,01 – 7,08 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (s, 4H), 7,77 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 10,28 (s, 1H).		544,6
Ejemplo 12.35	2-(4-fluorofenil)-*N*-(4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,24 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 – 7,21 (m, 2H), 7,32 – 7,43 (m, 2H),		481,5

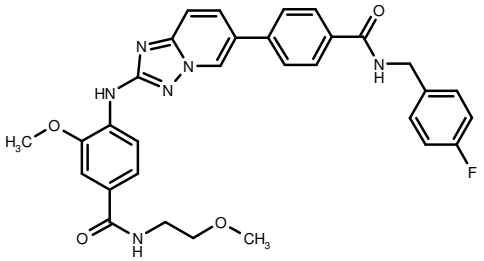
	il}fenil)acetamida	7,47 – 7,53 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		
Ejemplo 12.36	*N*-[4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,21 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 6,53 – 6,63 (m, 2H), 7,11 – 7,21 (m, 2H), 7,33 – 7,42 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,69 (s, 4H), 7,80 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		494,6

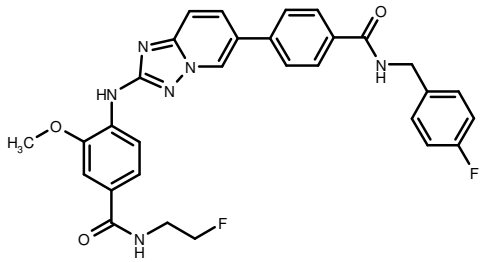
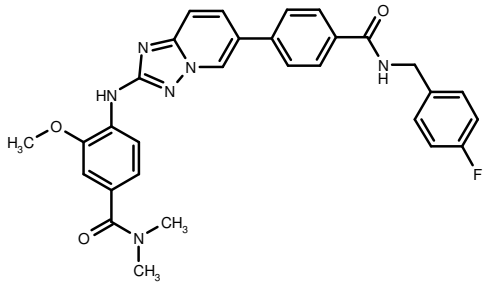
Ejemplo 12.37	*N*-etil-5-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-4-metilpiridin-2-carboxamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,19 - 3,35 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).		523,6
Ejemplo 12.38	5-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-4-metil-*N*-	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,94 - 4,15 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,65 - 7,75		577,5

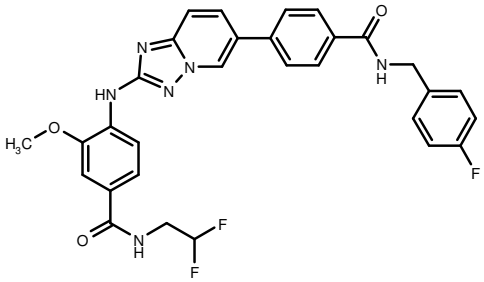
	(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida	(m, 4H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 9,02 - 9,12 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		
Ejemplo 12.39	*N*-[4-(2-{[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,69 - 7,81 (m, 7H), 7,97 (dd, 1H), 8,60 (t, 1H), 9,15 (dd, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		533,6
Ejemplo 12.40	2-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,22 (d, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 7,14		559,6

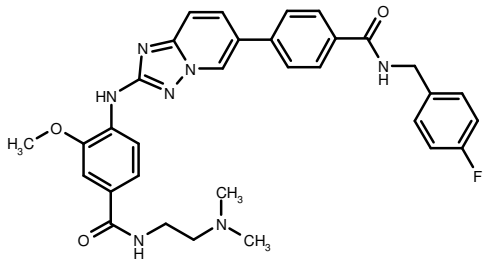
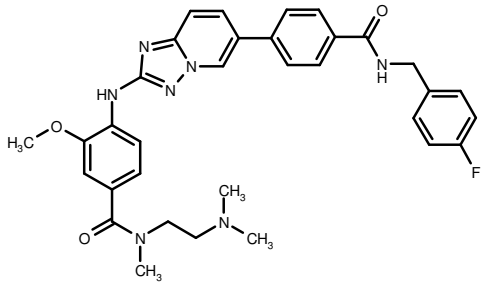
	amino}[1,2,4]triazolo [1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	- 7,20 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,65 - 7,79 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).		
Ejemplo 12.41	2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil] amino}[1,2,4]triazolo [1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 - 7,80 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).		562,0

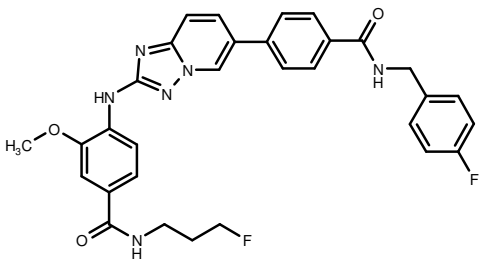
Ejemplo 12.42	*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,17 – 7,35 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 – 7,78 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		527,6
Ejemplo 12.43	4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,94 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,09 – 7,20 (m, 6H), 7,23 (s ancho, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,52 – 7,61 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m,		510,5

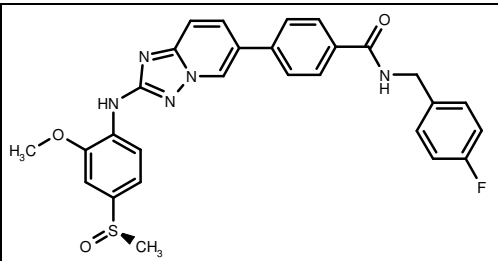
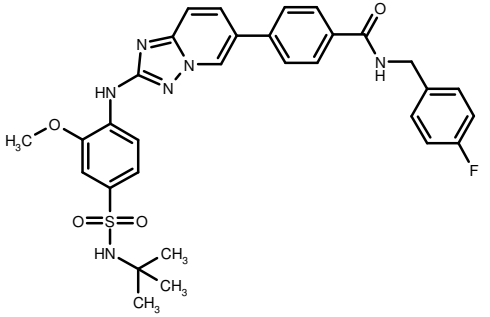
		3H), 8,32 – 8,39 (m, 2H), 9,15 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).		
Ejemplo 12.44	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,39 – 3,51 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 – 7,59 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,10 (m, 3H), 8,31 – 8,40 (m, 2H), 8,43 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		568,6

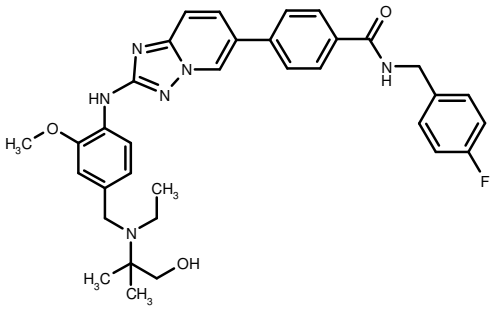
Ejemplo 12.45	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 – 3,68 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,32 – 7,45 (m, 2H), 7,50 – 7,63 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,89 – 7,99 (m, 2H), 7,98 – 8,11 (m, 3H), 8,32 – 8,44 (m, 2H), 8,54 – 8,68 (m, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		556,6
Ejemplo 12.46	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,99 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,04 – 7,10 (m, 2H), 7,12 – 7,20 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,66 – 7,74 (m,		538,6

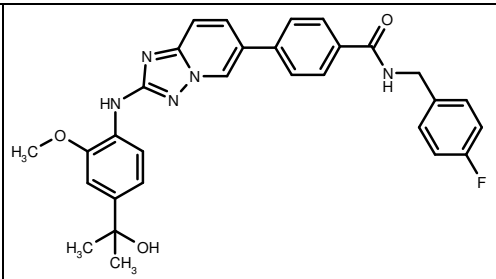
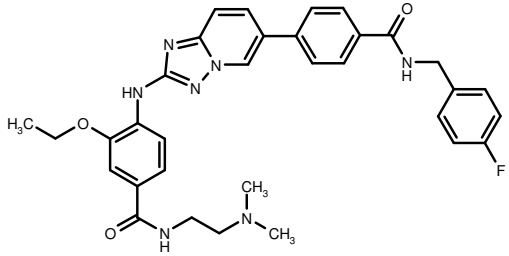
	N,*N*-dimetilbenzamida	1H), 7,89 – 7,97 (m, 2H), 7,97 – 8,07 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 – 9,31 (m, 1H).		
Ejemplo 12.47	*N*-(2,2-difluoroetil)-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,60 – 3,76 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 5,96 – 6,29 (m, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,54 – 7,62 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		574,6

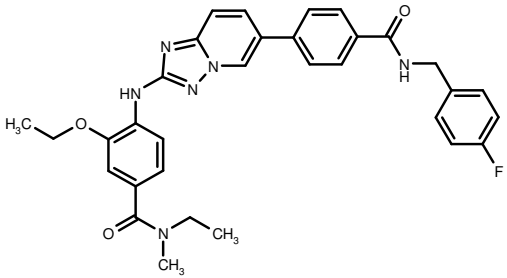
Ejemplo 12.48	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,29 (s, 6H), 2,52 – 2,58 (m, 5H), 3,41 (q, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 – 7,58 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,32 – 8,40 (m, 3H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		581,6
Ejemplo 12.49	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazo	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,87 – 2,31 (m, 6H), 2,39 – 2,48 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,01 – 7,08 (m, 2H), 7,12		595,7

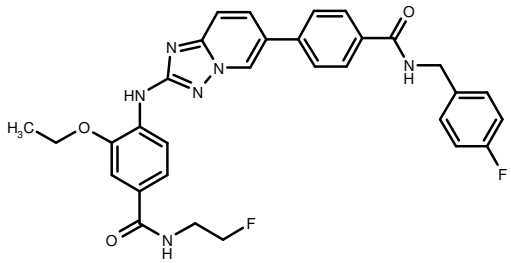
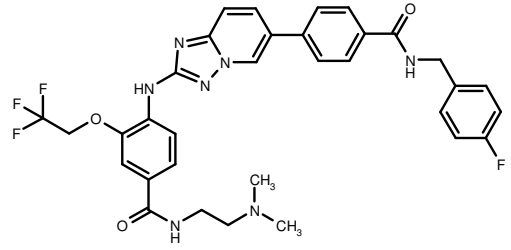
	lo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida	- 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,98 - 8,06 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		
Ejemplo 12.50	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,84 - 2,01 (m, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,43 - 4,53 (m, 3H), 4,59 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 8,07 (m, 3H), 8,32 - 8,37 (m, 2H), 8,42 (t, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).		570,6

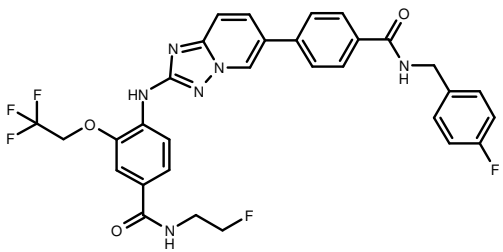
Ejemplo 12.51	*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,05 – 7,19 (m, 2H), 7,22 – 7,40 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,85 – 8,05 (m, 5H), 8,35 – 8,47 (m, 2H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).		529,6
Ejemplo 12.52	4-(2-{[4-(*tert*-butilsulfamoil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 3H), 7,34 – 7,41 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,91 – 7,97 (m, 2H), 7,99 – 8,06 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,12 – 9,20 (m,		602,7

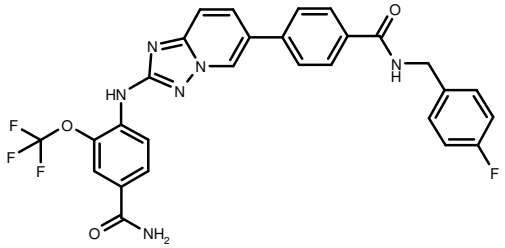
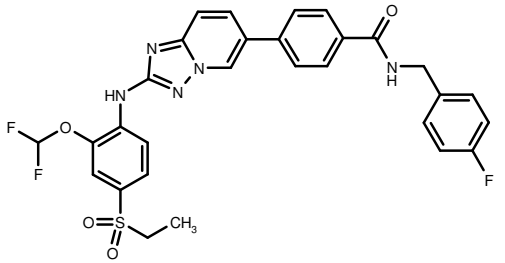
		2H).		
Ejemplo 12.53	4-{2-[(4-{[etil(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]metil}-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}-*N*-(4-fluorobencil)benzamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,82 (t, 3H), 1,01 (s, 6H), 2,60 (q, 2H), 3,28 (s ancho, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,27 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 6H), 8,04 (d, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,20 (s, 1H).		596,7

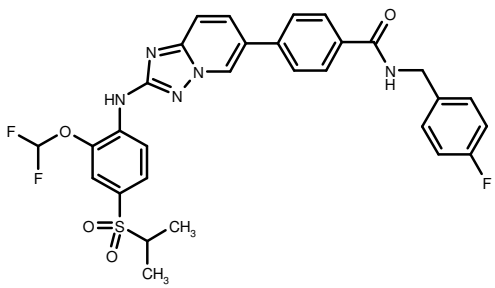
Ejemplo 12.54	*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,05 – 7,18 (m, 3H), 7,34 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,82 – 8,00 (m, 6H), 8,05 (d, 1H), 9,09 (t, 1H), 9,20 (s, 1H).		525,6
Ejemplo 12.55	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 – 7,54 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,98 –		595,7

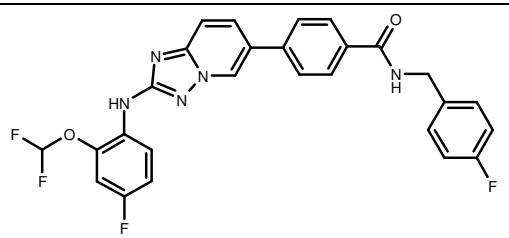
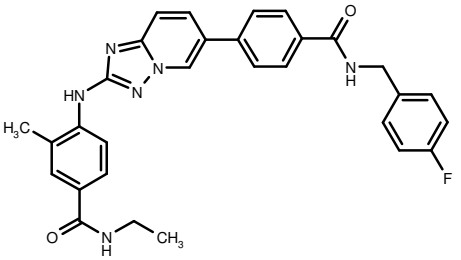
	il)amino]benzamida	8,08 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,26 – 8,32 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		
Ejemplo 12.56	3-etoxi-*N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,36 – 3,49 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,03 (s ancho, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,07 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,30 – 8,36 (m, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,29 (s, 1H).		566,6

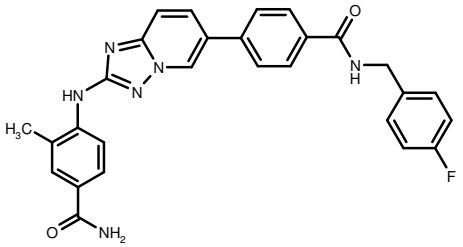
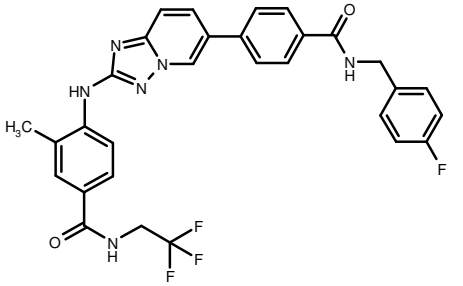
Ejemplo 12.57	3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (t, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 4,44 - 4,53 (m, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		570,6
Ejemplo 12.58	*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoi	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,21 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 7,16 (t,		649,6

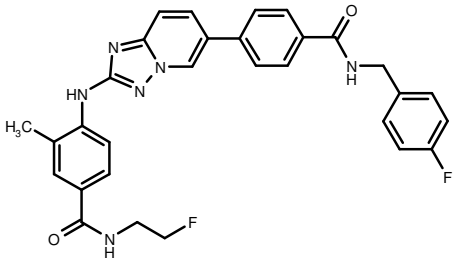
	l]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	2H), 7,38 (dd, 2H), 7,59 – 7,68 (m, 2H), 7,70 – 7,75 (m, 1H), 7,89 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 8,10 (m, 3H), 8,26 – 8,34 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		
Ejemplo 12.59	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,56 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,45 – 4,53 (m, 3H), 4,62 (t, 1H), 4,94 (q, 2H), 7,11 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 – 7,77 (m, 3H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,09 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 9,16 (t,		624,6

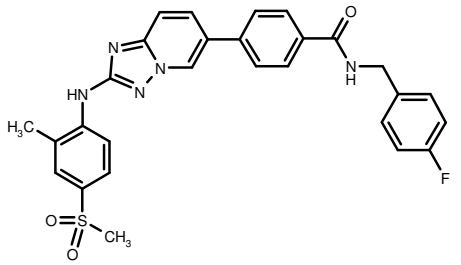
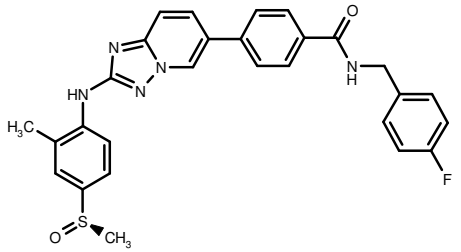
		1H), 9,32 (d, 1H).		
Ejemplo 12.60	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-K]piridin-2-il)amino]-3-(trifluorometoxi)benzamida	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,45 (d, 2H), 7,08 – 7,18 (m, 2H), 7,27 – 7,42 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,80 – 8,07 (m, 8H), 8,49 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).		564,5
Ejemplo 12.61	4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamid	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 3,28 (q, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 8,00 – 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H),		595,6

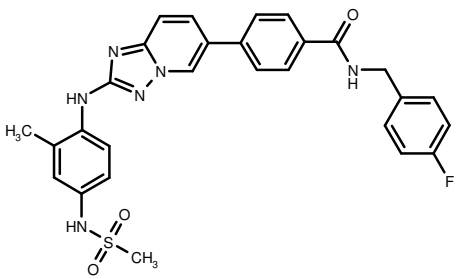
	a	8,67 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).		
Ejemplo 12.62	4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (d, 6H), 3,41 (quin, 1H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,29 - 9,34 (m, 1H), 9,57 (s, 1H).		609,6

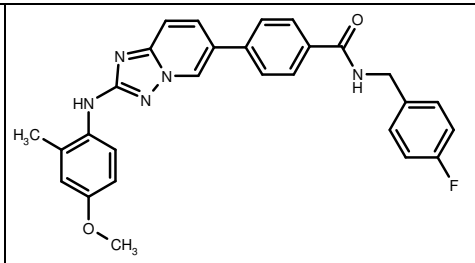
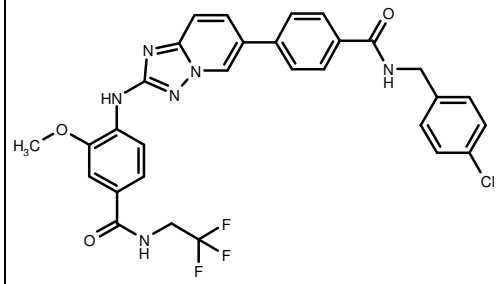
Ejemplo 12.63	4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,49 (d, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,33 – 7,41 (m, 2H), 7,61 – 7,69 (m, 1H), 7,88 – 7,96 (m, 2H), 7,98 – 8,05 (m, 3H), 8,18 – 8,25 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,23 (d, 1H).		521,5
Ejemplo 12.64	*N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,24 – 3,30 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 – 7,73 (m, 3H), 7,89 – 7,97 (m, 2H), 7,97 – 8,05 (m, 3H), 8,13 (d, 1H),		522,6

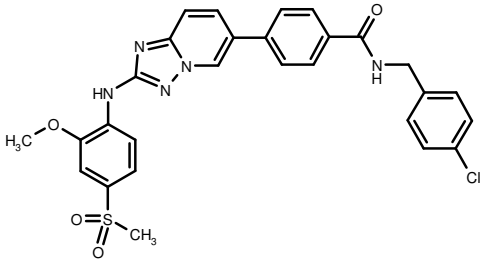
		8,26 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 (s, 1H).		
Ejemplo 12.65	4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 3H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 - 7,76 (m, 3H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 8,02 (d, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).		494,5
Ejemplo 12.66	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metil-*N*-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,39 (s, 3H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,73 - 7,79 (m,		576,6

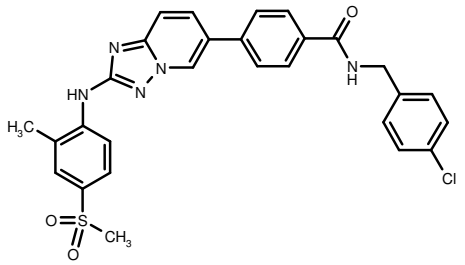
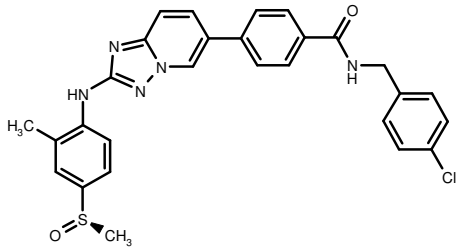
	(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	2H), 7,90 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,84 – 8,92 (m, 2H), 9,16 (t, 1H), 9,27 (s, 1H).		
Ejemplo 12.67	4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,38 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 4,49 (d, 3H), 4,60 (t, 1H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,65 – 7,77 (m, 3H), 7,90 – 7,97 (m, 2H), 8,02 (d, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,49 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 (s, 1H).		540,6

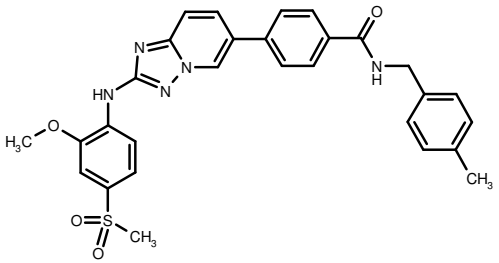
Ejemplo 12.68	*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,35 – 8,40 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,28 (d, 1H).		529,6
Ejemplo 12.69	*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,47 – 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 – 7,97 (m, 2H), 7,99 – 8,05 (m, 3H), 8,22 (d, 1H),		513,6

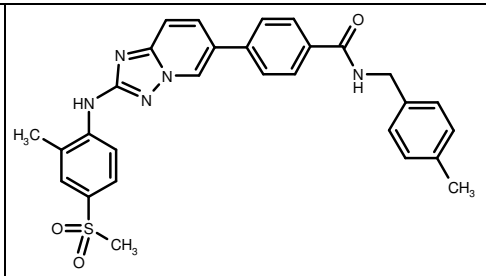
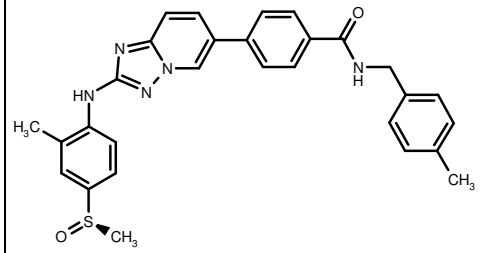
		8,87 (s, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,25 (d, 1H).		
Ejemplo 12.70	*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({2-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 7,01 - 7,09 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,42 (s ancho, 1H).		544,6

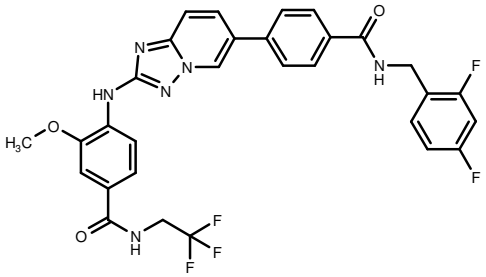
Ejemplo 12.71	*N*-(4-fluorobencil)-4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,25 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,12 – 7,20 (m, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,85 – 7,94 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,08 – 9,15 (m, 2H).		481,5
Ejemplo 12.72	4-[(6-{4-[(4-clorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzami	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 4,05 – 4,17 (m, 2H), 4,50 (d, 2H), 7,32 – 7,43 (m, 4H), 7,55 – 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 8,39 (d, 1H),		609,0

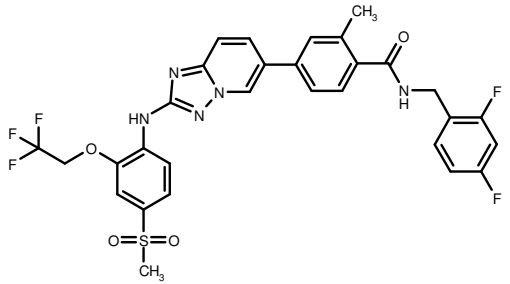
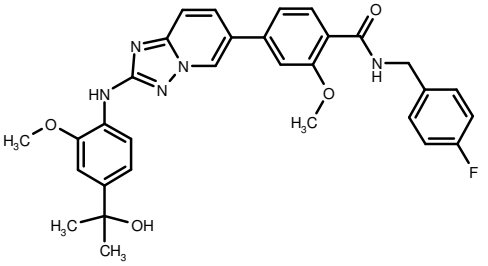
	da	8,43 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		
Ejemplo 12.73	*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 7,33 – 7,43 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,92 – 7,97 (m, 2H), 8,00 – 8,08 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		562,0

Ejemplo 12.74	*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,32 – 7,44 (m, 4H), 7,69 – 7,77 (m, 3H), 7,92 – 7,98 (m, 2H), 8,00 – 8,08 (m, 3H), 8,33 – 8,40 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		546,0
Ejemplo 12.75	*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,33 – 7,44 (m, 4H), 7,47 – 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 – 7,97 (m, 2H), 7,99 – 8,05 (m, 3H), 8,20 – 8,25 (m, 1H), 8,88 (s, 1H),		530,0

		9,17 (s, 1H), 9,25 (d, 1H).		
Ejemplo 12.76	4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-metilbencil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,10 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).		541,6

Ejemplo 12.77	*N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,11 – 7,17 (m, 2H), 7,19 – 7,25 (m, 2H), 7,73 (d, 3H), 7,91 – 7,96 (m, 2H), 8,00 – 8,06 (m, 3H), 8,37 (d, 1H), 9,04 – 9,12 (m, 2H), 9,27 (d, 1H).		525,6
Ejemplo 12.78	*N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,11 – 7,17 (m, 2H), 7,19 – 7,25 (m, 2H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,65 – 7,70 (m, 1H), 7,89		509,6

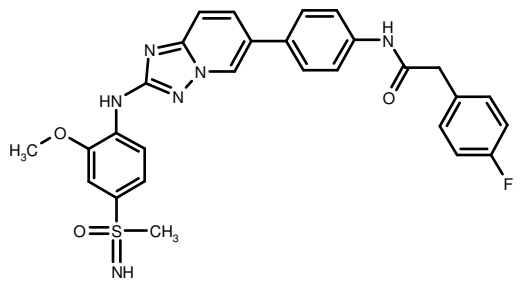
	il)benzamida	– 7,95 (m, 2H), 7,98 – 8,03 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,08 (t, 1H), 9,24 (d, 1H).		
Ejemplo 12.79	4-[(6-{4-[(2,4-difluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 4,06 – 4,17 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 7,07 (td, 1H), 7,20 – 7,27 (m, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,98 – 8,07 (m, 3H), 8,39 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		610,5

Ejemplo 12.80	*N*-(2,4-difluorobencil)-2-metil-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida	^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,00 (q, 2H), 7,07 (td, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,58 - 7,76 (m, 5H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 9,22 (d, 1H).		645,6
Ejemplo 12.81	*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-	^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H),		555,6

	a]piridin-6-il)-2-metoxibenzamida	7,49 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		

Ejemplo12.82

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida

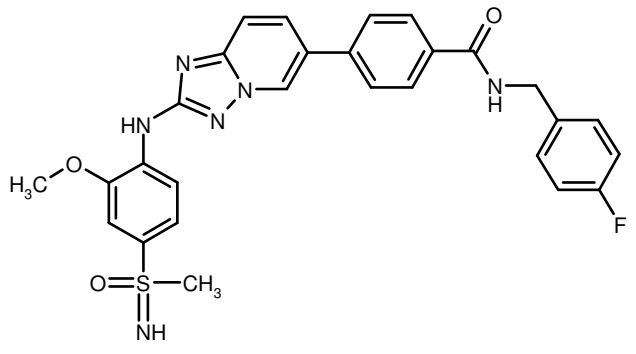


A una suspensión agitada de **Int10.25.04** (430 mg) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con DCM. La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en amino-fase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de diclorometano para dar 302 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,63 - 7,77 (m, 5H), 7,92 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplo12.83

***N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**

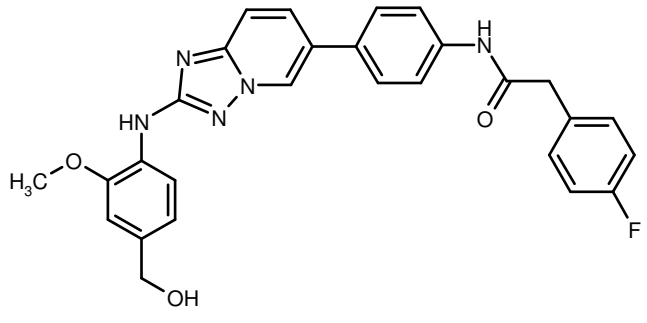


A una suspensión agitada de **Int10.25.05** (132 mg) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con DCM. La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en amino-fase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de diclorometano para dar 51 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 4,45 (d, 2H), 7,05 – 7,19 (m, 2H), 7,26 – 7,38 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 – 8,07 (m, 5H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Ejemplo12.84

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida

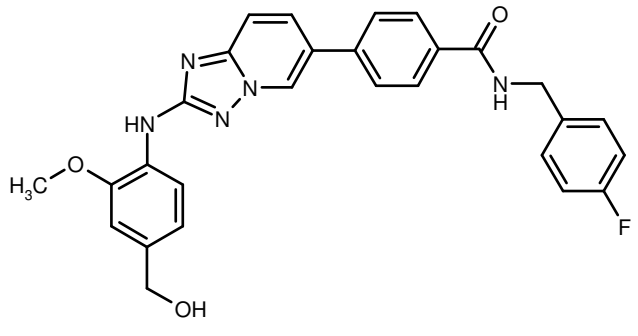


A una solución agitada de **Int10.28.02** (100 mg) en etanol (5 mL) se agregó ácido clorhídrico (2,0 mL; c = 2N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 10:1). La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de etanol para dar 50 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,07 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 4H), 7,83 - 7,93 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo12.85

***N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida**



A una solución agitada de **Int10.28.03** (120 mg) en etanol (5 mL) se agregó ácido clorhídrico (2,0 mL; c = 2N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 10:1). La solución se secó (sulfato de sodio) y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía en aminofase-gel de sílice dio un sólido que se recristalizó a partir de etanol para dar 70 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,84 (s, 3H), 4,39 - 4,50 (m, 4H), 5,08 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,83 - 8,03 (m, 6H), 8,13 (d, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,23 (d, 1H).

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser convertidos en cualquier sal como las que se describen en la presente, de acuerdo con cualquier método conocido por aquellos versados en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede ser convertida en el compuesto libre, de acuerdo con cualquier método conocido por aquellos versados en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferiblemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demo-

rada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para administración oral, pueden formularse los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede preparárselos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de el comprimido una vez administrado, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteá-

rico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y tornarlos más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilen alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservadores. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descriptos previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina

líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de ocurrencia natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más preservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elíxires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un preservador, tal como metil y propil paraben, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden adminis-

trarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, meticelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos

grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente preservadores y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado

previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso

y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los solventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica (“parches”). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas.

La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N° 5023252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en la presente documentación a modo de referencia). Pueden construirse dichos parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar una droga directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración de la droga en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EEUU N° 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener

otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. *et al,* "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1997**, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de

sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC-CClF_2$ y $CClF_3$);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, nitrógeno y argón);

preservadores antifúngicos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

preservadores antimicrobianos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido ascórbico, palmitato de asrcobilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, sin limita-

ciones, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);

agentes de transparentado (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulamiento (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);

saborizantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gli-

cerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificadores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera

microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

agentes tensioactivos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, kaolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, kaolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio,

fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico);

desintegradores para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de titanio);

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes para proporcionar tonicidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, heptadecaetilen oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación:

Solución estéril IV: Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril 5% y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

Polvo liofilizado para una administración IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 – 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32– 327 mg/ml, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con salina o dextrosa 5% estéril, inyectable hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa 5% hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y luego es administrada ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 – 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Puede prepararse la siguiente so-

lución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas con recubrimiento duro: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg

de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

Terapias de combinación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con estas combinaciones. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes anti-hiperproliferativos conocidos o con agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pue-

den indicar incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleuquina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, argla-bina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, aza-tioprina, BCG o *tice* BCG, bestatina, acetato de betametaso-na, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, cel-moleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribi-na, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabi-na, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfa-to de decadrón, delestrógeno, denileuquina diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, di-flucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridina,

fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestane, fosteabine, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetrón HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitrilo, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroide, levoxilo, lomustine, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazina, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con cé-

lulas madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, estimalamer zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actinmune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinide, diclorhidrato de histamina, implantae de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreotide, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnase, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, ver-

teporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de éstos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden agregarse a la composición incluyen, sin limitaciones, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición de *Merck Index*, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como asparraginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorrubicina (adriamicina), epirrubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, según se indica en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis de Therapeutics* (novena edición), editado por Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparraginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilstilbestrol,

2’0,2’-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritroidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos apropiados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, otros agentes anti-cáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas. Dichos compuestos terapéuticos de proteínas apropiados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón.alfa.,.beta., o.gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrinina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-

genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

En una forma de realización distinta de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a

la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de la invención.

Por consiguiente, la presente invención también provee un método para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

La presente invención también provee un método para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto, o mediante al menos un método, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una forma de realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cispla-

tino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un método que causa o induce daño en el ADN. Dichos métodos incluyen, pero en un sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es *in vitro*. En otra realización, la célula es *in vivo*.

Como se mencionó con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben Mps-1, por lo que pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto, la presente

invención abarca un compuesto de la fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, como se describe y se define en la presente, para usarlo en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se mencionó con anterioridad.

En consecuencia, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió con anterioridad, o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo contiene, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Entonces, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (I) como se describió con anterioridad para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria

celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

En el contexto de la presente invención y en función del uso que se le da en la presente, el término “inapropiado”, particularmente en el contexto de “las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas”, ha de hacer referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal y que está asociada a la patología de dichas enfermedades, que es responsable de dicha patología o que es el resultado de dicha patología.

Preferiblemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, donde las enfermedades son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis.

Método para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este método comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blas-

tomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo dis-

tinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término “tratando” o “tratamiento”, según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos de tratamiento de trastornos por quinasas

La presente invención también provee métodos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, en forma independiente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

La frase “actividad de quinasa aberrante” o “actividad tirosina quinasa aberrante” incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

La presente invención también provee métodos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar

una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, prodrogas (por ejemplo: ésteres) de éste, y formas diaestereoisoméricas de éste. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también provee métodos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello et al. *New Engl. J. Med.* **1994**, *331*, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* **1995**, *72*, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez et al. *Invest. Opththalmol. Vis. Sci.* **1996**, *37*, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis *in-stent*, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos va-

sos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

Dosis y administración

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de

administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso de la droga" durante el cual un paciente no recibe dosis de la droga por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen

de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción de la droga, las combinaciones de droga y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por aquellos versados en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferiblemente, las enfermedades relacionadas con dicho método son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con

o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los métodos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

Se sembraron células tumorales cultivadas (MCF7, células de un carcinoma mamario humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de un carcinoma de células pulmonares no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de un carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de un carcinoma cervical humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de un carcinoma cervical humano resistente a múltiples drogas, EPO-GmbH, Berlín; HeLa, células de tumores cervicales humanos, ATCC CCL-2; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475), en una densidad de 5000 células/cavidad (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), de 3000 células/cavidad (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) o de 1000 células/cavidad (B16F10), en una placa de multititulación de 96 cavidades, en 200 µl del medio de cultivo respectivo, con la adición de 10% de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa del punto cero) se colorearon con violeta cristal (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue reemplazado por un medio de cultivo

fresco (200 µl), al cual se le agregaron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de entre 0,01 y 30 µM; la concentración final del solvente dimetil sulfóxido fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación celular se determinó coloreando las células con violeta cristal: las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11%, durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1% (pH 3,0). Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó por fotometría, con una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el cambio porcentual en la cantidad de células normalizando los valores medidos en función de los valores de extinción obtenidos de la placa del punto cero (=0%) y de la extinción de las células sin tratar (0 µm) (=100%). Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de los parámetros, que se realizó con el software propio de la compañía.

Ensayo de la quinasa Mps-1 con ATP 10 µM

La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico

biotinilado. La detección del producto fosforilado se efectúa a través de una transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET), a partir de un anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, que hace de las veces de donante, y con estreptavidina marcada con alofcocianina entrecruzada (SA-XLent) como aceptor. Se evalúa la actividad de inhibición de la quinasa de los compuestos.

Se usó una quinasa Mps-1 recombinante humana completa, con una marca de GST en el extremo N (que se adquirió en Invitrogen, Karslruhe, Alemania, cat. N° PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó un péptido biotinilado con la siguiente secuencia de aminoácidos: biotina-Ahx-PWDPDDADITEILG (con el extremo C en forma de amida, que se adquirió en Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Mps-1 en el amortiguador de ensayo [orto-vanadato de sodio 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, HEPES 25 mM, pH 7,7, 0,05% de BSA (p/v), 0,001% de Pluronic F-127] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22°C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y Mps-1, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Luego se comenzó la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución de

tri-fosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato peptídico (1,67 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla se incubó durante un período de 60 minutos a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera que fuera apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas de las enzima fueron de aproximadamente 1 nM (la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl). La reacción se detuvo agregando 3 µl de una solución de los reactivos de detección de TR-FRET (HEPES 100 mM, pH 7,4, 0,1% de BSA, EDTA 40 mM, etreptavidina-XLent 140 nM [N° 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], así como un anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM [N° AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]. En lugar del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM se puede usar una mezcla de anticuerpo no marcado anti-fosfo ser/thr-pro MPM-2 2 nM [Millipore cat. # 05-368] y anticuerpo marcado LANCE EU-W1024 anti-IgG de ratón 1 nM [Perkin-Elmer, no. de producto AD0077]).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medida de transferencia de energía de resonancia del anticuerpo marcado con europio

anti-fosfo(Ser/Thr) al estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm luego de la excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida por blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en las cuales se sustrae el blanco y la reacción cruzada con Eu-donante de la señal a 665 nm antes de que se calcule la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, se prepararon series de dilución antes del ensayo con un nivel de soluciones madre concentradas 100 veces por diluciones seriales 1:3) por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores de IC_{50} por un ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación interno.

Ensayo de quinasa Mps-1 con ATP 2 mM

La quinasa humana Mps-1 fosforila un péptido sustrato biotinilado. La detección del producto fosforilado se logra por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET) del anticuerpo marcado

con europio anti-fosfo-Serina/Treonina como donante a estreptavidina marcada con aloficocianina entrecruzada (SA-XLent) como aceptor. Se ensaya la inhibición de la actividad quinasa de los compuestos.

Se usó quinasa Mps-1 recombinante de longitud completa humana marcada con GST en el extremo N terminal (adquirida de Invitrogen, Karslruhe, Alemania, no. de cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó un pépido biotinilado de secuencia de aminoácidos biotina-Ahx-PWDPDDADITEILG (extremo C terminal en forma de amida, adquirido de Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa para microtitulación de 384 pocillos negros de poco volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µL de una solución de Mps-1 en solución amortiguadora de ensayo [0,1 mM orto-vanadato de sodio, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 25 mM HEPES pH 7,7, 0,05% BSA (p/v), 0,001% de Pluronic F-127] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22°C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa por el agregado de 3 µL de una solución de tri-fosfato de adenosina 3,33 mM (ATP, 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µL es 2 mM) y péptido sustrato (1,67 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µL es 1 µM) en solución amortiguadora de ensayo y la mezcla resul-

tante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote de la enzima y se eligió como apropiado tener el ensayo en el rango lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el rango de entre aproximadamente 0,5 nM (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µL). La reacción se detuvo por el agregado de 5 µL de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (100 mM HEPES con pH 7,4, 0,1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM estreptavidina-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-europio 1,5 nM [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]. En lugar del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-europio 1,5 nM se puede usar una mezcla de anticuerpo no marcado anti-fosfo ser/thr-pro MPM-2 2 nM [Millipore cat. # 05-368] y anticuerpo marcado anti-IgG de ratón LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, no. de producto AD0077]).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22°C para permitir que tuviera lugar la unión entre el péptido fosforilado y el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio. Luego se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio hasta la estreptavidina-XLent. Entonces, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de una excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). Se

usó la “proporción normalizada con una corrección en función del blanco” (una lectura específica en Viewlux, similar a la proporción tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, donde las lecturas del blanco y del donante marcado con Eu se sustraen de la señal a 665 nm antes de calcular la proporción) como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (la reacción de la enzima sin el inhibidor = 0% de inhibición, la reacción con todos los otros componentes del ensayo pero sin la enzima = 100% de inhibición). Los compuestos de prueba se evaluaron en la misma placa de microtitulación en la que se evaluaron 10 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; se trata de una serie de diluciones preparada antes de poner en práctica el ensayo con las soluciones madre concentradas 100 veces; se realizaron diluciones de 1:3 en serie), en valores por duplicado para cada concentración. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de un ajuste de 4 parámetros, usando un software propio.

N° Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con ATP 10 µM; IC_{50} en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con ATP 2 mM; IC_{50} en nM
Ejemplo 01.1	≤ 1,0	1,2
Ejemplo 01.2	≤ 1,0	4,1

Ejemplo 01.3	≤ 1,0	1,1
Ejemplo 01.4	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.5	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.6	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.7	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.8	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.9	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.10	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.11	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.12	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.13	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.14	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.15	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.16	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.17	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.18	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.19	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.20	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.21	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.22	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.23	≤ 1,0	1,1
Ejemplo 01.24	≤ 1,0	1,2
Ejemplo 01.25	≤ 1,0	1,3
Ejemplo 01.26	≤ 1,0	21
Ejemplo 01.27	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.28	≤ 1,0	≤ 1,0

Ejemplo 01.29	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.30	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.31	≤ 1,0	5,0
Ejemplo 01.32	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.33	≤ 1,0	1,3
Ejemplo 01.34	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.35	≤ 1,0	1,2
Ejemplo 01.36	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 01.37	≤ 1,0	1,6
Ejemplo 02.1	≤ 1,0	1,1
Ejemplo 02.2	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.3	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.4	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.5	≤ 1,0	1,8
Ejemplo 02.6	≤ 1,0	4,3
Ejemplo 02.7	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.8	≤ 1,0	1,5
Ejemplo 02.9	≤ 1,0	2,2
Ejemplo 02.10	≤ 1,0	2,3
Ejemplo 02.11	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.12	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.13	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.14	≤ 1,0	2,4
Ejemplo 02.15	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.16	≤ 1,0	3,8
Ejemplo 02.17	≤ 1,0	4,6

Ejemplo 02.18	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.19	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.20	≤ 1,0	1,7
Ejemplo 02.21	≤ 1,0	2,4
Ejemplo 02.22	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.23	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.24	≤ 1,0	5,9
Ejemplo 02.25	≤ 1,0	3,3
Ejemplo 02.26	≤ 1,0	6,1
Ejemplo 02.27	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 02.28	≤ 1,0	3,5
Ejemplo 02.29	≤ 1,0	7,5
Ejemplo 03.1	≤ 1,0	6,9
Ejemplo 04.1	≤ 1,0	16
Ejemplo 04.2	≤ 1,0	15
Ejemplo 05.1	≤ 1,0	29
Ejemplo 06.1	≤ 1,0	29
Ejemplo 06.2	1,4	26
Ejemplo 06.3	≤ 1,0	21
Ejemplo 06.4	≤ 1,0	11
Ejemplo 06.5	≤ 1,0	19
Ejemplo 07.1	≤ 1,0	14
Ejemplo 08.1	≤ 1,0	4,3
Ejemplo 09.1	≤ 1,0	19
Ejemplo 10.01	≤ 1,0	17
Ejemplo 11.01	≤ 1,0	11

Ejemplo 12.01	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.02	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.03	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.04	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.05	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.06	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.07	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.08	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.09	≤ 1,0	2,5
Ejemplo 12.10	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.11	≤ 1,0	1,2
Ejemplo 12.12	≤ 1,0	13
Ejemplo 12.13	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.14	≤ 1,0	8,5
Ejemplo 12.15	≤ 1,0	1,6
Ejemplo 12.16	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.17	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.18	≤ 1,0	1,5
Ejemplo 12.19	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.20	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.21	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.22	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.23	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.24	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.25	≤ 1,0	2,7
Ejemplo 12.26	≤ 1,0	1,2
Ejemplo 12.27	≤ 1,0	9,0

Ejemplo 12.28	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.29	≤ 1,0	2,3
Ejemplo 12.30	≤ 1,0	4,3
Ejemplo 12.31	≤ 1,0	3,8
Ejemplo 12.32	≤ 1,0	2,2
Ejemplo 12.33	≤ 1,0	1,4
Ejemplo 12.34	≤ 1,0	6,6
Ejemplo 12.35	≤ 1,0	2,1
Ejemplo 12.36	≤ 1,0	3,5
Ejemplo 12.37	≤ 1,0	13
Ejemplo 12.38	≤ 1,0	29
Ejemplo 12.39	≤ 1,0	16
Ejemplo 12.40	≤ 1,0	9,9
Ejemplo 12.41	≤ 1,0	7,2
Ejemplo 12.42	≤ 1,0	12
Ejemplo 12.43	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.44	≤ 1,0	1,6
Ejemplo 12.45	≤ 1,0	1,4
Ejemplo 12.46	≤ 1,0	3,5
Ejemplo 12.47	≤ 1,0	2,4
Ejemplo 12.48	≤ 1,0	1,3
Ejemplo 12.49	≤ 1,0	3,4
Ejemplo 12.50	≤ 1,0	3,1
Ejemplo 12.51	≤ 1,0	2,6
Ejemplo 12.52	≤ 1,0	14
Ejemplo 12.53	≤ 1,0	6,9
Ejemplo 12.54	≤ 1,0	1,1

Ejemplo 12.55	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.56	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.57	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.58	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.59	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.60	≤ 1,0	5,0
Ejemplo 12.61	≤ 1,0	6,1
Ejemplo 12.62	≤ 1,0	3,5
Ejemplo 12.63	≤ 1,0	26
Ejemplo 12.64	≤ 1,0	1,6
Ejemplo 12.65	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.66	≤ 1,0	2,0
Ejemplo 12.67	≤ 1,0	5,0
Ejemplo 12.68	≤ 1,0	1,9
Ejemplo 12.69	≤ 1,0	4,5
Ejemplo 12.70	≤ 1,0	9,5
Ejemplo 12.71	≤ 1,0	8,8
Ejemplo 12.72	≤ 1,0	16
Ejemplo 12.73	≤ 1,0	16
Ejemplo 12.74	≤ 1,0	16
Ejemplo 12.75	≤ 1,0	5,1
Ejemplo 12.76	≤ 1,0	7,4
Ejemplo 12.77	≤ 1,0	11
Ejemplo 12.78	≤ 1,0	7,6
Ejemplo 12.79	≤ 1,0	23
Ejemplo 12.80	≤ 1,0	18
Ejemplo 12.81	≤ 1,0	7,3

Ejemplo 12.82	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.83	≤ 1,0	1,8
Ejemplo 12.84	≤ 1,0	≤ 1,0
Ejemplo 12.85	≤ 1,0	2,2

Ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso

Con el ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso, puede asegurarse la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo que está acompañado por la fosforilación de la serina 10 en la histona H3. La desfosforilación de la serina 10 en la histona H3 comienza en la anafase y termina prácticamente en la telofase. Por consiguiente, la fosforilación de de la serina 10 en la histona H3 puede utilizarse como marcador de las células en mitosis. El nocodazol es una sustancia que desestabiliza los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de verificación del ensamblaje del huso. En las células, la mitosis se interrumpe en la transición G2/M. Las células presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. La inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso con inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo de la mitosis en presencia de nocodazol, por lo que las células completan la mitosis de manera prematura. Esta alteración se detecta a través de la disminución en las células que presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. Esta declinación se usa como marcador para determinar la capaci-

dad de los compuestos de la presente invención de inducir una alteración en la mitosis.

Se sembraron células cultivadas de la línea de células de tumores cervicales humanos HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 2500 células/cavidad, en una placa de 384 cavidades, en 20 µl del medio de Dulbeco (sin rojo fenol o piruvato de sodio, con 1000 mg/ml de glucosa y piridoxina) con la adición de 1% (v/v) de glutamina, 1% (v/v) de penicilina, 1% (v/v) de estreptomicina y 10% (v/v) de suero fetal bovino. Después de incubar durante la noche a 37°C, a las células se les agregaron 10 µl/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1 µg/ml. Después de incubar durante 24 horas, el progreso del ciclo celular en estas células se detuvo en la fase G2/M. Se agregaron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfóxido (DMSO) en diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de entre 0,005 µM y 10 µM; la concentración final del solvente DMSO fue de 0,5% (v/v)). Las células se incubaron durante 4 horas a 37°C, en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4% (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4°C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1% (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se las bloqueó en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 20 µl/cavidad de la solución

del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, Cat N° 16-222, en una dilución de 1:200). Luego se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, las células se lavaron con PBS y se les agregaron 20 µl/cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml), después de lo cual se las incubó durante 12 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4°C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Mediante la inhibición de Mps-1, puede reducirse la cantidad de células en mitosis en presencia de nocodazol, lo que refleja un progreso inapropiado de la mitosis. Los datos en bruto del ensayo se sometieron a un análisis adicional con una regresión logística de cuatro parámetros, con el objeto de determinar el valor de la IC_{50} para cada compuesto evaluado.

Para aquellos versados en la técnica, ha de ser evidente que pueden ponerse en práctica ensayos para otras quinasas

Mps de manera análoga, mediante el uso de los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva una o más quinasas Mps-1, por lo que son apropiados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, más particularmente donde las enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus me-

tástasis.

Ensayo de estabilidad hidrolítica

En ensayo de estabilidad hidrolítica investiga la estabilidad de un compuesto en un sistema acuoso de solución amortiguadora. El ensayo de estabilidad en solución estándar se corre en una solución amortiguada con fosfato 0,05 M a pH 7,4 (pH del plasma sanguíneo) a 37°C. Dado que los compuestos en el tracto GI son expuestos a una amplia variedad de pH se puede elegir cualquier pH relevante (como pH 2 para simular la condición ácida del tracto GI en el siguiente experimento). Los compuestos se incuban en solución relevante a 37°C y se analizan por HPLC inmediatamente luego de la incubación y luego de 1, 2 y 24 hrs. Se calcula la velocidad de degradación (decaimiento en %) por relación de las áreas de los picos luego de 1, 2 y 24 hrs a la inyección a tiempo cero.

El compuesto está disponible como 10 mM en DMSO (solución 1). 2,5 µL de solución 1 se disuelve en 1 mL de acetonitrilo dando la solución 2. Los compuestos pobremente solubles pueden demandar otro paso de dilución de la solución 2 (1:5 y 1:10 respectivamente) en Acetonitrilo). La solución 2 se incuba a 37°C en un automuestreador de HPLC templado. Se transfirió 1 mL de solución amortiguadora con pH 2 a un vial para HPLC. Se agregaron 100 µL de solución 2 a la solución amortiguadora de pH 2 y se mezcló intensamente. Inmediatamente luego del mezclado se inyectó la solución combinada en el HPLC para dar la inyección a tiempo cero. Las

inyecciones se repitieron luego de 1, 2 y 24 hrs.

La velocidad de degradación (decaimiento en %) se calculó usando el programa de computación para HPLC Millennium y Excel respectivamente.

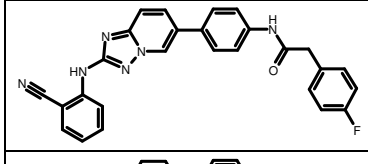
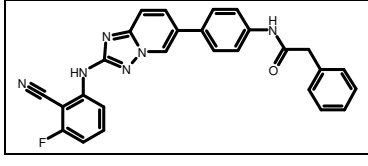
Ejemplo N°	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % luego de 24 h
Ejemplo 01.1	< 10 %
Ejemplo 01.2	< 10 %
Ejemplo 01.3	< 10 %
Ejemplo 01.4	< 10 %
Ejemplo 01.5	< 10 %
Ejemplo 01.6	< 10 %
Ejemplo 01.7	< 10 %
Ejemplo 01.8	< 10 %
Ejemplo 01.9	< 10 %
Ejemplo 01.10	< 10 %
Ejemplo 01.11	< 10 %
Ejemplo 01.12	< 10 %
Ejemplo 01.13	< 10 %
Ejemplo 01.14	< 10 %
Ejemplo 01.15	< 10 %
Ejemplo 01.16	< 10 %
Ejemplo 01.17	< 10 %
Ejemplo 01.18	< 10 %
Ejemplo 01.19	< 10 %
Ejemplo 01.20	< 10 %

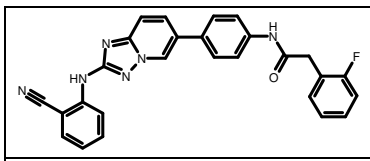
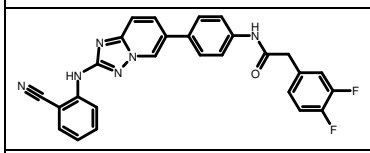
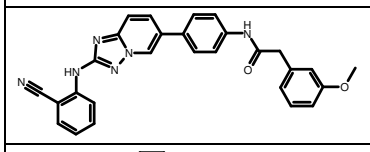
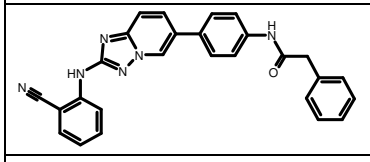
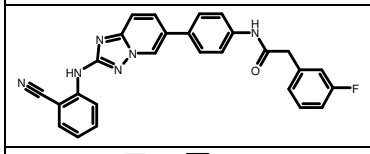
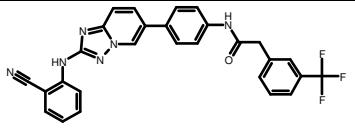
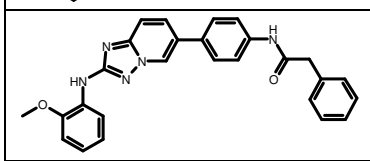
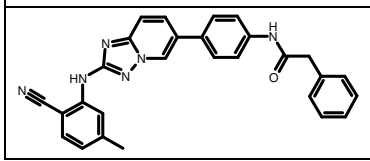
Ejemplo 01.21	< 10 %
Ejemplo 01.22	< 10 %
Ejemplo 01.23	< 10 %
Ejemplo 01.24	< 10 %
Ejemplo 01.25	< 10 %
Ejemplo 01.26	< 10 %
Ejemplo 01.27	< 10 %
Ejemplo 01.28	< 10 %
Ejemplo 01.29	< 10 %
Ejemplo 02.1	< 10 %
Ejemplo 02.2	< 10 %
Ejemplo 02.3	< 10 %
Ejemplo 02.4	< 10 %
Ejemplo 02.5	< 10 %
Ejemplo 02.6	< 10 %
Ejemplo 02.7	< 10 %
Ejemplo 02.8	< 10 %
Ejemplo 02.9	< 10 %
Ejemplo 02.10	< 10 %
Ejemplo 02.11	< 10 %
Ejemplo 02.12	< 10 %
Ejemplo 02.13	< 10 %
Ejemplo 02.14	< 10 %
Ejemplo 02.15	< 10 %
Ejemplo 02.16	< 10 %
Ejemplo 02.17	< 10 %
Ejemplo 02.18	< 10 %

Ejemplo 02.19	< 10 %
Ejemplo 02.20	< 10 %
Ejemplo 02.21	< 10 %
Ejemplo 02.22	< 10 %
Ejemplo 02.23	< 10 %
Ejemplo 02.24	< 10 %
Ejemplo 03.1	< 10 %
Ejemplo 04.1	< 10 %
Ejemplo 05.1	< 10 %
Ejemplo 06.1	< 10 %
Ejemplo 06.2	< 10 %
Ejemplo 06.3	< 10 %
Ejemplo 06.4	< 10 %
Ejemplo 06.5	< 10 %
Ejemplo 07.1	< 10 %
Ejemplo 08.1	< 10 %

Comparación con compuestos especificados en WO2011/063908

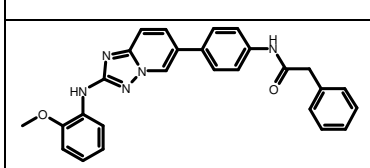
Inhibición de Mps-1 en ensayo de inhibición con ATP 10 µM:

Estructura	No.	Inhibición de Mps-1; Ensayo con ATP 10 µM; IC_{50} en nM
	1	≤ 1,0
	2	≤ 1,0

	3	≤ 1,0
	4	≤ 1,0
	5	≤ 1,0
	6	≤ 1,0
	7	1,1
	8	1,4
	9	1,6
	10	2,1

Comparación con compuestos especificados en WO2011/063908

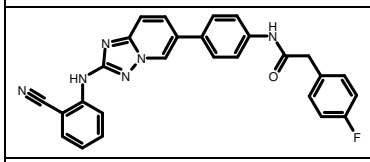
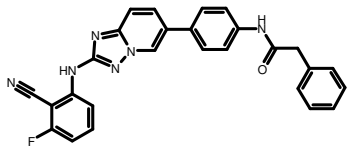
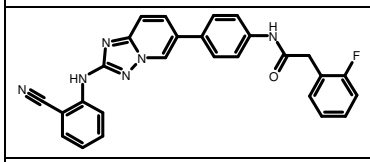
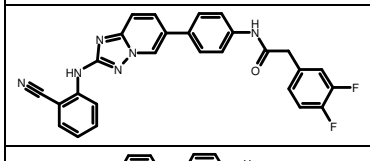
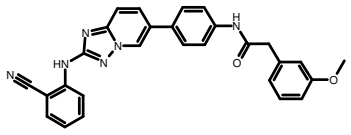
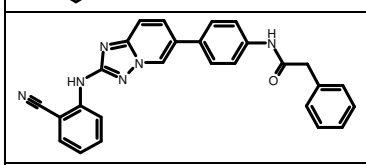
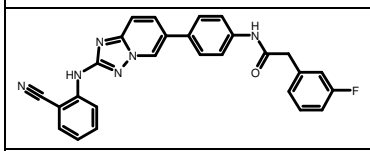
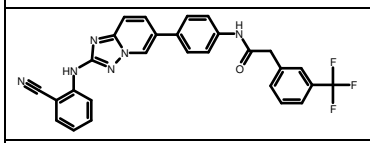
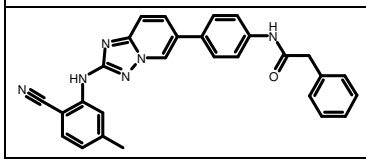
Inhibición de Mps-1 en ensayo de inhibición con ATP 2 mM:

Estructura	No.	Inhibición de Mps-1; Ensayo con ATP 2 mM; IC_{50} en nM
	9	55

Comparación con compuestos especificados en WO2011/063908

Estabilidad hidrolítica:

Estructura	No.	Hidrólisis a pH 2;

		Decaimiento en % luego de 24 h
	1	≥ 90 %
	2	≥ 20 %
	3	≥ 70 %
	4	≥ 70 %
	5	≥ 70 %
	6	≥ 90 %
	7	≥ 70 %
	8	≥ 70 %
	10	≥ 70 %

La media concentración inhibitoria máxima (IC_{50}) de los compuestos más potentes especificados en WO2011/063908, determinado en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 10 µM, fue menor que 2 nM (más potente que 2 nM). Sin embargo, todos estos compuestos mostraron una IC_{50} más alta que 30 nM (menos potente que 30 nM) en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 2 mM, o mostra-

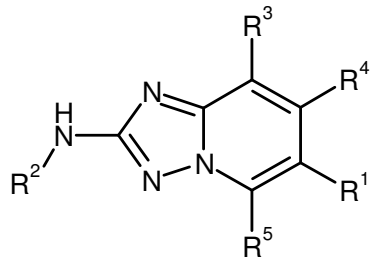
ron una estabilidad hidrolítica baja a pH 2 con más del 15 % de decaimiento luego de 24 h.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por

- una menor IC_{50} que 2 nM (más potente que 2 nM) en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 10 µM, y
- una menor IC_{50} que 30 nM (más potente que 30 nM) en un ensayo de quinasa Mps-1 con una concentración de ATP 2 mM, y
- una estabilidad hidrolítica alta, con menos de 10 % de decaimiento luego de 24 horas a pH 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) :



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo fenilo o piridilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

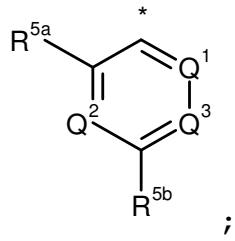
R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -C(=O)R^6, -C(=O)O-R^6, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7, R^6-S-, R^6-S(=O)$_2$-,

-N(H)S(=O)$_2R^6$, -S(=O)$_2$N(H)R^6; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, -N(H)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -N(H)S(=O)$_2R^8$;

R^2 representa un grupo



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-(C_1-C_6-alquilo), C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo;

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: halo, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, -NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-$(CH_2)_n$(CHOH)$(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo), R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquil)-O-, -O-$(CH_2)_n$-C(=O)NR^8R^7, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -$N(R^7)$C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7, -$N(R^7)$C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-, R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -$N(R^7)$S(=O)R^8,

$-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, amino-, ciano, nitro, C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, halo-C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, halo-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, halo-C_2-C_6-alquenilo, halo-C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, o halo-C_3-C_6-cicloalquilo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre C_3-C_6-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$-(C_3-C_6-cicloalquilo),

$-(CH_2)_q$-(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), $-(CH_2)_q$-arilo, o

$-(CH_2)_q$-heteroarilo de entre 3 y 10 miembros,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más

veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

R^8-(C_1-C_6-alquilo), R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi),

R^8-$(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p$-O-, R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo),

R^8-(C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquil)-O-, arilo, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8,

-OC(=O)-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -N(H)C(=O)NR^8R^7,

-N(R^7)C(=O)NR^8R^7, -NR^8R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S-,

R^8-S(=O), R^8-$S(=O)_2$-, -N(H)S(=O)R^8, -N(R^7)S(=O)R^8, -S(=O)N(H)R^8, -S(=O)NR^8R^7,

-N(H)$S(=O)_2R^8$, -N(R^7)$S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2$N(H)R^8, -$S(=O)_2$NR^8R^7,

-S(=O)(=NR^8)R^7,- S(=O)(=NR^7)R^8, -N=S(=O)(R^8)R^7;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo C_3-C_6-cicloalquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, -NHR^7, -NR^7R^7, -N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)R^7, -N(C_1-C_3-alquil)-C(=O)OR^7, C_1-C_3-alquilo, R^7-$S(=O)_2$-, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alcoxi;

n, m, p,

representan, en forma independiente entre sí, el entero 0, 1, 2 o 3;

y

q representa el entero 0, 1, 2 o 3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6-(C_1-C_6-alcoxi), R^6-O-, -N(H)C(=O)R^6, -N(H)C(=O)NR^6R^7, -C(=O)N(H)R^6, -C(=O)NR^6R^7; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^8, -C(=O)N(H)R^8;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, halo, hidroxi, C_1-C_4-alquilo,

halo-C_1-C_4-alquilo, o C_1-C_4-alcoxi;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, halo, un grupo C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo o C_1-C_6-alcoxi;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo,C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi,

hidroxi-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo,

halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, R^8-(C_1-C_6-alcoxi), R^8-O-, R^8-

S-,

R^8-S(=O)$_2$-, (C_3-C_6-cicloalquil)-(CH_2)$_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi,

halo-C_1-C_6-alcoxi, R^8-O-, -C(=O)R^8, -C(=O)O-R^8, -N(H)C(=O)R^8, -N(R^7)C(=O)R^8, -NR^8R^7, -NR^7R^7, -C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O),

R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^1 representa un grupo seleccionado entre: CH, C-(C_1-C_6-alquilo), C-(C_1-C_6-alcoxi), C-halo;

Q^2 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-R^{5c};

donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O), R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

Q^3 representa un grupo seleccionado entre: N, CH, C-R^{5c},

donde R^{5c} se selecciona entre los siguientes grupos:

halo, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, -N(H)C(=O)R^7, -N(R^7)C(=O)R^7,

-C(=O)N(H)R^8, -C(=O)NR^8R^7, R^8-S(=O), R^8-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^7)R^8;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

C_3-C_6-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,

-(CH_2)$_q$-(C_3-C_6-cicloalquilo), -(CH_2)$_q$-(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros),

$-(CH_2)_q$-arilo, o $-(CH_2)_q$-heteroarilo de entre 3 y 10 miembros;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo;

n representa el entero 0, 1 o 2;

q representa el entero 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde:

R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi;

R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno;

Q^1 representa CH;

Q^2 representa CH;

Q^3 representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo,C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi,

(C_3-C_6-cicloalquil)-$(CH_2)_n$-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

halo, ciano, C_1-C_6-alcoxi, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-(CH_2)_q-(C_3-C_6$-cicloalquilo) o $-(CH_2)_q$-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxi, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi, halo-C_1-C_6-alcoxi, hidroxi-C_1-C_6-alquilo,

C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo;

n representa el entero 0, 1 o 2;

q representa el entero 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde:

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

$-CH_2-(C_3-C_6$-cicloalquilo) o $-CH_2$-arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_6-alcoxi;

n representa el entero 0 o 1;

q representa el entero 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

N,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3 metoxibenzamida, *N*-(4-{2-[(4-ciano-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida, *N*-(4-{2-[(2-etoxi-4-fluorofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida, *N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3 metoxibenzamida, *N*-*tert*-butil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida,*N*-(2-etoxietil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-N-(2-hidroxietil)benzamida,3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida,3-etoxi-*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-

fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida, 4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida,*N*-{2-[acetil(metil)-amino]etil}-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida,3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida, 3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-metoxietil)benzamida,3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino}-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida, 4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida,*N*-*tert*-butil-4-{[6-(4-{[(4-

fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, *N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-propoxibenzamida, 3-(ciclopropilmetoxi)-*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida,*N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-isopropoxibenzamida, *N*,*N*-dietil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2-metoxietoxi)benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida, 3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida,3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-

fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)benzamida,3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida, *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,*N*-(2-etoxietil)-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida, 3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-

3-metoxi-*N*-metilbenzamida,N-*tert*-butil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida, 4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida, 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida, *N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida, *N*-*tert*-butil-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]benzamida, 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida, 4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida, 2-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-

metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida,
N-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metilbenzamida,
2-cloro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida,4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-etilbenzamida,4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida,4-[(6-{4-[(ciclopropil-metil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida,
4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,4-[(6-{4-[(ciclopropil-metil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-etil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
N-etil-4-[(6-{4-[(3-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3metoxibenzamida,
N-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metoxibenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluoro-fenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-[4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida,N-[4-(2-{[2-etoxi-4-(etilsulfonil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluoro-fenil)acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfo-nil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,*N*-[4-(2-{[2-(difluoro-metoxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida, *N*-[4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofe-nil)acetamida,*N*-[4-(2-{[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfo-nil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsul-fonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,4-(2-{[2-etoxi-4-(etilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida, 4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)-benzamida,4-(2-{[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,

N-(4-fluorobencil)-2-metoxi-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,2-(2,4-difluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,*N*-(2,4-difluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*,*N*-dimetilbenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,*N*-(2-fluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,*N*-(2,2-difluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,*N*-[2-(dimetil-amino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]-amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida, *N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluoro-fenil)acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,*N*-[4-(2-{[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsul-finil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,*N*-[4-(2-{[4-(*tert*-butilsulfa-moil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida, *N*-(4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida, 3-etoxi-*N*-etil-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-metilbenzamida,*N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)-acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]ami-no}-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-

hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfinil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(trifluorometoxi)benzamida,*N*-[4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida, *N*-[4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metilbenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,*N*-(2-fluoroetil)-4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metilbenzamida,4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*,*N*,3-trimetilbenzamida, 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[2-({2-metil-4-

[(metilsulfonil)amino]fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil}acetamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-(4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}fenil)acetamida,*N*-[4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,*N*-etil-5-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-4-metilpiridin-2-carboxamida,5-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-piridin-2-carboxamida,*N*-[4-(2-{[2-fluoro-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,2-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*,*N*-dimetilbenzamida,*N*-(2,2-difluoroetil)-4-[(6-

{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3 metoxibenzamida,*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida, 4-(2-{[4-(*tert*-butilsulfamoil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-[2-(dimetilamino)-etil]-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]benzamida, 3-etoxi-*N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-metilbenzamida, 3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)benzamida,*N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluoroben-cil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-

[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-(trifluorometoxi)benzamida,4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,*N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metilbenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metilbenzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({2-metil-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il}benzamida,4-[(6-{4-[(4-clorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-

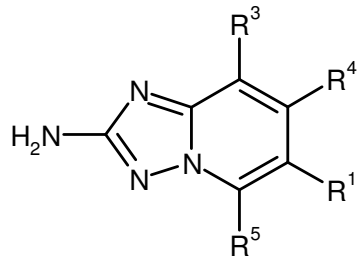
a]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-metilbencil)benzamida,*N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,4-[(6-{4-[(2,4-difluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,*N*-(2,4-difluorobencil)-2-metil-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-metoxibenzamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,*N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,

y

N-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

6. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en dicho método se deja reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (5):



(5)

en el cual R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

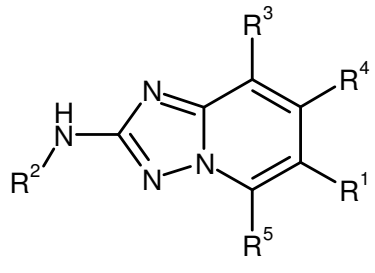
con un haluro de arilo de fórmula general (5a):

R^2-Y

(5a)

en el cual R^2 es como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y representa un grupo saliente, tal como un átomo halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi por ejemplo,

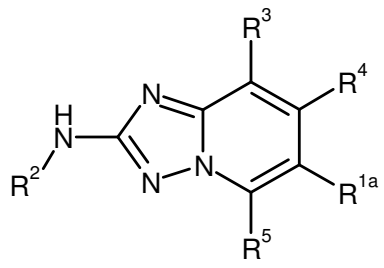
proveyendo de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en el cual R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en dicho método se deja reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (7):



(7)

en el cual R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} es un grupo arilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$,

con un compuesto de fórmula general :

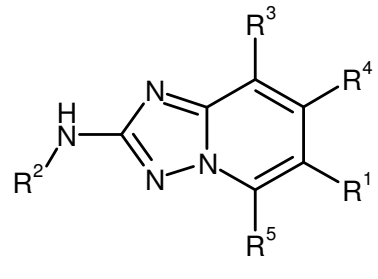
$R^{1b}-X$

(7a)

en el cual R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, y X es un grupo funcional adecuado por medio del cual se puede acoplar el R^{1b} del compuesto $R^{1b}-X$ (7a), por medio de

una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de este modo dicho X por dicho R^{1a},

proveyendo de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en el cual R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8.Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, que puede usarse en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

9.Una composición farmacéutica que comprende de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación farmacéutica que comprende

- uno o más compuestos , de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éstos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, o una mezcla que los contiene; y
- uno o más agentes seleccionados entre un taxano, tal como el docetaxel, el paclitaxel o el taxol; una epotilona, tal como la ixabepilona, la patupilona o la sagopilona; la mitoxantrona; la predinisolona; la dexametasona; la estramustina; la vinblastina; la vincristina; la doxorrubicina; la adriamicina; la idarrubicina; la daunorrubicina; la bleomicina; el etopósido; la ciclofosfamida; la ifosfamida; la procarbazina; el melfalán; el 5-fluorouracilo; la capecitabina; la fludarabina; la ciytarabina; Ara-C; la 2-cloro-2´-deosxiadenosina; la tioguanina; un anti-andrógeno, tal como la flutamida, el acetato de ciproterona o la bicalutamida; el bortezomib; un derivado del platino, tal como la cisplatina o la carboplatina; el clorambucil; el metotrexato; y el rituximab.

11. Uso de un compuesto , de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una de mezcla que lo contiene que es en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

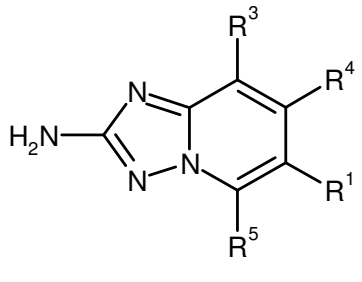
12. Uso de un compuesto, de acuerdo con cual-

quiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo contiene, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en donde dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los

tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

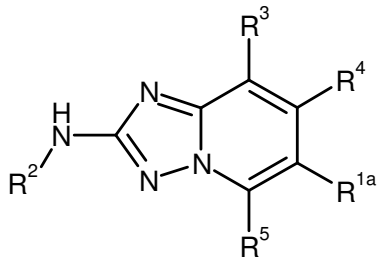
14. Un compuesto de fórmula general (5):



(5)

en el cual R^1, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

15. Un compuesto de fórmula general (7):



(7)

en el cual R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se define para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} es un grupo arilo al cual se une un sustituyente $-NH_2$.

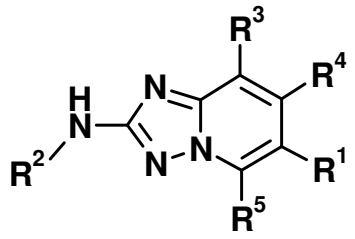
16. Uso de un compuesto de fórmula general (5) de acuerdo a la reivindicación 14 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

17. Uso de un compuesto de fórmula general (7) de acuerdo a la reivindicación 15 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

TRIAZOLOPIRIDINAS

RESUMEN

Compuestos de triazolopiridina de la fórmula general (I)



(I),

donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los valores que se definen en la descripción y en las reivindicaciones. Métodos para preparar dichos compuestos. Composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Uso de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad. Compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
ALEMANIA

Fecha de envío (*día/mes/año*):
01 de octubre de 2013 (01.10.2013)

Referencia del solicitante o del agente:
BHC113029-WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2012/056914

Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*):
16 de abril de 2012 (16.04.2012)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:
☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHULZE, Volker
Emil-Czekowski-Str. 5
16562 Bergfelde
ALEMANIA

País de Nacionalidad: *DE*
País de Residencia: *DE*
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Dirección de E-mail

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:
☐ la persona ☐ el nombre ☒ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:

SCHULZE, Volker
Emil-Czekowski-Str. 5
16562 Hohen Neuendorf, Bergfelde
ALEMANIA

País de Nacionalidad: *DE*
País de Residencia: *DE*
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Dirección de E-mail
☐ Se autoriza notificar por E-mail

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional
☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional
☒ las Oficinas designadas concernientes
☐ las Oficinas seleccionadas concernientes
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: +41 22 338 88 75

Funcionario autorizado:
Gagliardi Ghislaine
e-mail: diana.nissen@wipo.int
Teléfono Nº: *+41 22 338 74 05*

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente	**PROCEDER**	Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo
BHC113029-WO		
Solicitud Internacional Nº:	Fecha de presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (la más antigua) (*día/mes/año*)
PCT/EP 2012/056914	*16/04/2012*	*21/04/2011*
Solicitante		
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 3 ho jas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del Informe**

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

      ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

      ☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

   b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación** d**e un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6*bis*(b))

   c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II)**.**

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III)**.**

4. Con respecto **al título**,

   ☒ se aprueba el texto suministrado por el solicitante.

   ☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

   ☒ se aprueba el texto suministrado por el solicitante.

   ☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

   a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura Nº --.

      ☐ sugerida por el solicitante.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

   b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nº: *PCT/EP 2012/056914*

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D 471/04 A61K 31/437 A61P 35/00
ADD.

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría°	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación Nº:
A,P	*WO 2011/063908 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOPPITZ MARKUS [DE]) 3 de junio de 2011 (2011-06-03) mencionado en la solicitud página 3, renglón 19 – página 4, renglón 5; ejemplos*	*1-17*
A	*WO 2008/025821 A1 (CELLZOME UK LTD [GB]; WILSON FRANCIS [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KA) 6 de marzo de 2008 (2008-03-06) mencionado en la solicitud página 7, renglón 10 - página 7, renglón 15; reivindicaciones; ejemplos*	*1-17*

☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

° Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

ºº"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
29 de junio de 2012	*10/07/2012*

lNombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea–P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario autorizado

Schmid Arnold

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2012/056914

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2011063908 A1	*03-06-2011*	*AR 079166 A1*	*28-12-2011*
		EP 2343297 A1	*13-07-2011*
		WO 2011063908 A1	*03-06-2011*
WO 2008025821 A1	*06-03-2008*	*AU 2007291190 A1*	*06-03-2008*
		CA 2662074 A1	*06-03-2008*
		EP 2057158 A1	*13-05-2009*
		JP 2010501633 A	*21-01-2010*
		SG 174086 A1	*29-09-2011*
		US 2010227800 A1	*09-09-2010*
		WO 2008025821 A1	*06-03-2008*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC113029-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/056914	16/04/2012	21/04/2011
Applicant		
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2011/063908 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE) 3 June 2011 (2011-06-03) cited in the application page 3, line 19 - page 4, line 5; examples -----	1-17
A	WO 2008/025821 A1 (CELLZOME UK LTD [GB]; WILSON FRANCIS [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KA) 6 March 2008 (2008-03-06) cited in the application page 7, line 10 - page 7, line 15; claims; examples -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 2012	10/07/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, Arnold

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/056914

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011063908 A1	03-06-2011	AR 079166 A1	28-12-2011
		EP 2343297 A1	13-07-2011
		WO 2011063908 A1	03-06-2011
WO 2008025821 A1	06-03-2008	AU 2007291190 A1	06-03-2008
		CA 2662074 A1	06-03-2008
		EP 2057158 A1	13-05-2009
		JP 2010501633 A	21-01-2010
		SG 174086 A1	29-09-2011
		US 2010227800 A1	09-09-2010
		WO 2008025821 A1	06-03-2008