

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

2 Datos del Solicitante

Nombre:	F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
----------------	--------------------------	-------------------------------	---

Dirección:	GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
-------------------	--	--	-----------------------

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 58834-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	EE	58834

4 Datos del Inventor

Nombre:	Wei LI	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	6 Tai-He Road, BDA, Beijing 100176, China.	Domicilio/País de constitución:	REPUBLICA POPULAR DE CHINA - BEIJING - BEIJING
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	LI Wei	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	
2.	CARTWRIGHT Matthew W.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
3.	EDWARDS Christine	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
4.	GOODACRE Simon C.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
5.	PATEL Snahel	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6.	RAY Nicholas C.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
7.	SAJAD Mohammed	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
8.	YUEN Po-wai	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
9.	ZAK Mark E.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
10.	CHENG Yun-Xing	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	
6	Datos Inventor(es)		

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	BEIJING	BEIJING	6 Tai-He Road, BDA, Beijing 100176, China.
2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	ESSEX	c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Reino Unido.
3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	ESSEX	c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Reino Unido.
4.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	ESSEX	c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Reino Unido.
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN FRANCISCO	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
6.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	ESSEX	c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Reino Unido.
7.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	ESSEX	c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Reino Unido.
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MICHIGAN	ANN ARBOR	810 Bogey Court, Ann Arbor, Michigan 48103, Estados Unidos de América.

9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN FRANCISCO	c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
10.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	BEIJING	BEIJING	6 Tai-He Road BDA, Beijing 100176, China.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/CN2014/085276	Fecha Solicitud:	27/08/2014
Número Publicacion:		WO 2015/032286 A1	Fecha Publicacion:	12/03/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/874,038	(32) Fecha 05/09/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		45	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

La solicitud reivindica el beneficio de prioridad con la solicitud provisional de Estados Unidos N.º Expediente 61/874.038, presentada el 5 de septiembre de 2013, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención pertenece a compuestos de Fórmulas 0, I y II, y subfórmulas de las mismas, que son inhibidores de una Janus cinasa, tal como JAK1, así como composiciones que contienen estos compuestos, y métodos de uso que incluyen, pero sin limitación, el diagnóstico o tratamiento de pacientes que padecen una afección que responde a la inhibición de una JAK cinasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las vías de las citocinas median un gran abanico de funciones biológicas, incluyendo muchos aspectos de la inflamación y la inmunidad. Las Janus cinasas (JAK), incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, son proteína cinasas citoplásmicas que se asocian con los receptores de citocinas de tipo I y de tipo II y regulan la transducción de señales de citocinas. El acoplamiento de la citocina con los receptores afines provoca la activación del JAK asociadas a receptor y esto da lugar a la fosforilación de tirosina mediada por JAK de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) y en última instancia a la activación transcripcional de conjuntos de genes específicos (Shindler et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 20059-63). JAK1, JAK2 y TYK2 muestran amplios patrones de expresión génica, mientras que la expresión de JAK3 está limitada a leucocitos. Los receptores de citocinas son típicamente funcionales como heterodímeros, y en consecuencia, más de un tipo de JAK cinasa está normalmente asociada con complejos de receptores de citocinas. Las JAK específicas asociadas con diferentes complejos de receptor de citocinas se han determinado en muchos casos mediante estudios genéticos y corroborados mediante otras pruebas experimentales. Los beneficios terapéuticos ejemplares de la inhibición de enzimas JAK se discuten, por ejemplo, en la Solicitud Internacional N.º WO 2013/014567.

JAK1 se identificó inicialmente en una exploración de nuevas cinasas (Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607). Los estudios genéticos y bioquímicos han demostrado que JAK1 está asociada física y funcionalmente con el interferón de tipo I (por ejemplo, IFN-alfa), interferón de tipo II (por ejemplo, IFN-gamma), y con complejos receptores de citocinas IL-2 e

IL-6 (Kisseleva et al., 2002, *Gene* 285:1-24; Levy et al., 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:651-662; O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (supl.): S121-S131). Los ratones *knockout* para JAK1 mueren perinatalmente debido a defectos en la señalización de receptor de LIF (Kisseleva et al., 2002, *Gene* 285:1-24; O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (supl.): S121-S131). La caracterización de tejidos derivados de ratones *knocout* para JAK1 demostró papeles críticos para esta cinasa en las rutas de IFN, IL-10, IL-2/IL-4 e IL-6. Se ha aprobado recientemente un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la ruta de IL-6 (Tocilizumab) por parte de la Comisión Europea para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a severa (Scheinecker et al., 2009, *Nat. Rev. Drug Discov.* 8:273-274).

Los linfocitos T CD4 juegan un papel importante en la patogénesis del asma mediante la producción de citocinas TH3 en el pulmón, incluyendo IL-4, IL-9 e IL-13 (Cohn et al., 2004, *Annu. Rev. Immunol.* 22:789-815). IL-4 e IL-13 inducen la producción aumentada de moco, el reclutamiento de eosinófilos al pulmón, y la producción aumentada de IgE (Kasain et al., 2008, *Biochem. Pharmacol.* 76(2): 147-155). IL-9 da lugar a la activación de mastocitos, que exacerba los síntomas de asma (Kearley et al., 2011, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 183(7): 865-875). La cadena de IL-4R α activa a JAK1 y se une a IL-4 o IL-13 cuando se combina con la cadena gamma común o la cadena de IL-13R α 1, respectivamente (Pernis et al., 2002, *J. Clin. Invest.* 109(10):1279-1283). La cadena gamma común también puede combinarse con IL-9R α para unirse a IL-9, e IL-9R α activa a JAK1 también (Demoulin et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16(9):4710-4716). Mientras que la cadena gamma común activa a JAK3, se ha demostrado que JAK1 es dominante sobre JAK3, y la inhibición de JAK1 es suficiente para inactivar la señalización a través de la cadena gamma común a pesar de la actividad de JAK3 (Haan et al., 2011, *Chem. Biol.* 18(3):314-323). La inhibición de la señalización de IL-4, IL-13 e IL-9 bloqueando la ruta de señalización de JAK/STAT puede aliviar los síntomas asmáticos en modelos preclínicos de inflamación pulmonar (Mathew et al., 2001, *J. Exp. Med.* 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, *Eur. J. Pharmacol.* 582(1-3): 154-161).

Los estudios bioquímicos y genéticos han demostrado una asociación entre JAK2 e IL-3 monocatenaria (por ejemplo, EPO), y las familias de receptores de citocinas de interferón gama (Kisseleva et al., 2002, *Gene* 285:1-24; Levy et al., 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:651-662; O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (supl.): S121-S131). De manera coherente con esto, los ratones *knockout* para JAK2 mueren de anemia (O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (supl.): S121-S131). Las mutaciones activadoras de cinasas en JAK2 (por ejemplo,

JAK2 V617F) se asocian con trastornos mieloproliferativos en seres humanos.

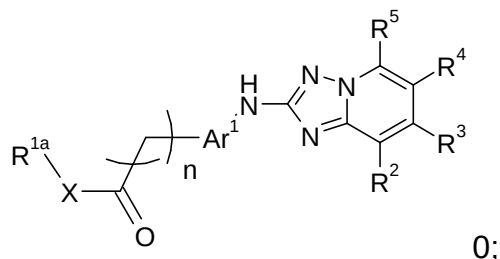
JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena de receptor de citocina común gamma, que está presente en los complejos receptores de citocinas de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK3 es crítica para el desarrollo de células linfoides y la proliferación y mutaciones en JAK3 dan como resultado inmunodeficiencia combinada severa (SCID) (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (supl.): S121-S131). Basándose en su papel para regular linfocitos, se han usado como diana JAK3 y las rutas mediadas por JAK3 para indicaciones inmunosupresoras (por ejemplo, rechazo de trasplantes y artritis reumatoide) (Baslund et al., 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian et al., 2003, Science 302: 875-878).

TYK2 se asocia con el interferón de tipo I (por ejemplo, IFN-alfa), IL-6, IL-10, IL-12 y con complejos receptores de citocina IL-23 (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Watford, W.T. y O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697). De manera coherente con esto, las células primarias derivadas a partir de un humano deficiente en TYK2 son defectuosas en la señalización de interferón de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Recientemente se ha aprobado un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a la subunidad p40 compartida por las citocinas IL-12 e IL-23 (Ustekinumab) por la Comisión Europea para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa (Krueger et al., 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92; Reich et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356). Además, se ha sometido a ensayos clínicos a un anticuerpo que se dirige a las rutas de IL-12 e IL-23 para tratar la Enfermedad de Crohn (Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79).

Existe una necesidad en la técnica de tratamientos adicionales o alternativos de afecciones mediadas por JAK cinasas, tales como las descritas anteriormente.

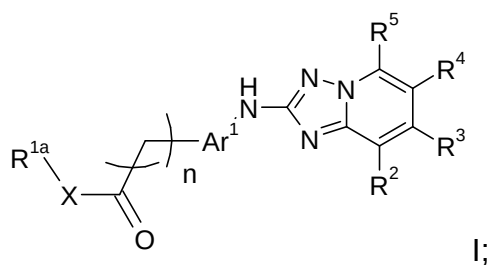
SUMARIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención incluye un compuesto de Fórmula 0:



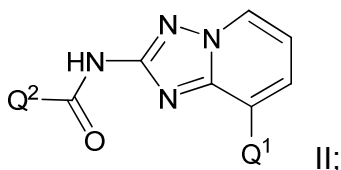
estereoisómeros y sales de los mismos, en la que Ar¹, R^{1a}, R²-R⁵, X y n se definen en el presente documento.

Un aspecto de la invención incluye un compuesto de Fórmula I:



estereoisómeros y sales de los mismos, en la que Ar^1 , R^{1a} , R^2 - R^5 , X y n se definen en el presente documento.

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de Fórmula II:



y estereoisómeros y sales del mismo, en la que Q^1 y Q^2 se definen en el presente documento.

En el presente documento también se proporcionan compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, y Ig, como se describe más adelante.

Otro aspecto incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para su uso en terapia, tal como el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cáncer.

Otro aspecto incluye un método para prevenir, tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de una Janus cinasa, tal como JAK1 cinasa, en un paciente. El método puede comprender administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1.

Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de una cinasa de Janus, tal como JAK1 cinasa.

Otro aspecto incluye un kit para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de una Janus cinasa, tal como JAK1 cinasa. El kit puede comprender una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de

cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, e instrucciones para su uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

“Halógeno” o “halo” se refiere a F, Cl, Br o I. Además, se pretende que los términos tales como “haloalquilo” incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo.

El término “alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido. En un ejemplo, el radical alquilo es de uno a dieciocho átomos de carbono (C_1 - C_{18}). En otros ejemplos, el radical alquilo es C_0 - C_6 , C_0 - C_5 , C_0 - C_3 , C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 , o C_1 - C_3 . Alquilo C_0 se refiere a un enlace. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los “alquilos opcionalmente sustituidos” incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o como alternativa, orientaciones “E” y “Z”. En un ejemplo, el radical alquenilo es de dos a dieciocho átomos de carbono (C_2 - C_{18}). En otros ejemplos,

el radical alqueno es C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_3 . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), prop-1-enilo ($-CH=CHCH_3$), prop-2-enilo ($-CH_2CH=CH_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los "alquenos opcionalmente sustituidos" incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, triple enlace, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido. En un ejemplo, el radical alquino es de dos a dieciocho átomos de carbono (C_2-C_{18}). En otros ejemplos, el radical alquino es C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_3 . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C\equiv CH$), prop-1-inilo ($-C\equiv CCH_3$), prop-2-inilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los "alquinos opcionalmente sustituidos" incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alcano precursor. En un ejemplo, el grupo alqueno divalente es de uno a dieciocho átomos de carbono (C_1-C_{18}). En otros ejemplos, el grupo alqueno divalente es C_0-C_6 , C_0-C_5 , C_0-C_3 , C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , o C_1-C_3 . El grupo alqueno C_0 se refiere a un enlace. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen metileno ($-CH_2-$), 1,1-etilo ($-CH(CH_3)-$), (1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propilo ($-CH(CH_2CH_3)-$), 2,2-propilo ($-C(CH_3)_2-$), 1,2-propilo ($-CH(CH_3)CH_2-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,1-dimetilet-1,2-ilo ($-C(CH_3)_2CH_2-$),

1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

“Alquenileno” se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos diferentes, de un alqueno precursor. En un ejemplo, el grupo alquenileno es de dos a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{18}$). En otros ejemplos, el grupo alquenileno es $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, $\text{C}_2\text{-C}_8$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ o $\text{C}_2\text{-C}_3$. Un grupo alquenileno ejemplar es 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

“Alquinileno” se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos diferentes, de un alquino precursor. En un ejemplo, el radical alquinileno es de dos a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{18}$). En otros ejemplos, el radical alquinileno es $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, $\text{C}_2\text{-C}_8$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ o $\text{C}_2\text{-C}_3$. Los radicales alquinileno de ejemplo incluyen: acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que consta del número indicado de átomos de carbono, o, si no se indica ningún número, hasta 18 átomos de carbono, y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona entre O, N y S, en la que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula (por ejemplo, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Los grupos heteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los “heteroalquilos opcionalmente sustituidos” incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , N_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, COOH , CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 ,

fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

“Amidina” significa el grupo $-C(NH)-NHR$ en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en la que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Una amidina particular es el grupo $-NH-C(NH)-NH_2$.

“Amino” significa aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, $-NRH$) y terciarias (es decir, $-NRR$), que están opcionalmente sustituidas, en las que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo, en la que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Las aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina, en la que las partes de alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidas. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

“Arilo” se refiere a un grupo aromático carbocíclico, fusionado o no a uno o más grupos, que tiene el número de átomos de carbono indicados, o si no se indica un número, hasta 14 átomos de carbono. Un ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-14 átomos de carbono. Otro ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1H-indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, y similares (véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13^a ed. Tabla 7-2 [1985]). Un arilo particular es fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido significa un grupo fenilo o un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, por ejemplo, 1-2, 1-3 o 1-4 sustituyentes, tal como seleccionados de grupos especificados en el presente documento (véase la definición de “opcionalmente sustituido”), tal como F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista. Los ejemplos de la expresión “fenilo sustituido” incluyen un grupo mono- o di(halo)fenilo, tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-

diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxi)fenilo, tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados hidroxi protegidos de los mismos y similares; un grupo nitrofenilo, tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquil)fenilo, tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4-trifluorometilfenilo; un mono- o dicarboxifenilo o grupo (carboxi protegido)fenilo, tal como 4-carboxifenilo, un mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetilo protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetilo protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-di(aminometil protegido)fenilo; o un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo, tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo. También, la expresión "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituídos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, 2-cloro-5-difluorometoxi y similares, así como grupos fenilo trisustituídos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenil sulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituídos donde los sustituyentes son diferentes, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo es de 3 a 12 átomos de carbono (C_3 - C_{12}). En otros ejemplos, el cicloalquilo es C_3 - C_8 , C_3 - C_{10} o C_5 - C_{10} . En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como monociclo, es C_3 - C_8 , C_3 - C_6 o C_5 - C_6 . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como biciclo, es C_7 - C_{12} . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como sistema espiro, es C_5 - C_{12} . Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, perdeuteriociclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Las disposiciones ejemplares de cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos por anillo incluyen, pero sin limitación,

sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los cicloalquilos bicíclicos puenteados ejemplares incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de cicloalquilo espiro incluyen, espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los "cicloalquilos opcionalmente sustituidos" incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, arilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

"Guanidina" o "guanidinilo" significa el grupo -NH-C(NH)-NHR en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, en la que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Una guanidina particular es el grupo -NH-C(NH)-NH₂.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo", o "heterociclo" se usan indistintamente y se refieren a cualquier sistema de anillos mono, bi, tricíclicos o espiro, saturados o insaturados, aromáticos (heteroarilo) o no aromáticos (por ejemplo, heterocicloalquilo), que tiene de 3 a 20 átomos de anillo, donde los átomos del anillo son carbono, y al menos un átomo del anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Si cualquier átomo del anillo de un sistema cíclico es un heteroátomo, ese sistema es un heterociclo, sin tener en cuenta el punto de unión del sistema cíclico con el resto de la molécula. En un ejemplo, el heterociclilo incluye 3-11 átomos ("miembros") de anillo e incluye monociclos, biciclos, triciclos y sistemas de anillo espiro, en la que los átomos del anillo son carbono, donde al menos un átomo del anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En un ejemplo, el heterociclilo incluye de 1 a 4 heteroátomos. En un ejemplo, el heterociclilo incluye de 1 a 3 heteroátomos. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 3 a 7 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 3 miembros. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 4 miembros. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 5-6 miembros, por ejemplo, heteroarilo de 5-6

miembros. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye heterocicloalquilos de 3-11 miembros, tales como heterocicloalquilos de 4-11 miembros. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo incluye al menos un nitrógeno. En un ejemplo, el grupo heterociclilo incluye de 0 a 3 dobles enlaces. Cualquier heteroátomo de nitrógeno o azufre puede estar opcionalmente oxidado (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado (por ejemplo, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Son ejemplos de heterociclos oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, hexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiazinanilo, tioxanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahidro[2H]indazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolilo, 1,6-dihidroimidazol[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinilo, tiazinilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidinilimidazolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-onilo, azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahydroindolilo, octahydroindolilo, tetrahydroisoindolilo, tetrahydroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo. Son ejemplos de heterociclos de 5 miembros que contienen un átomo de azufre u oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno tiazolilo, incluyendo tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, incluyendo 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Los ejemplos de heterociclos de anillos de 5 miembros que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, tal

como imidazol-2-ilo; triazolilo, tal como 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, tal como 1H-tetrazol-5-ilo. Son ejemplos de heterociclos de 5 miembros benzocondensados benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Los ejemplos de heterociclos de 6 miembros contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo; pirimidilo, tal como pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, tal como 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y el piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y los grupos 1,3,4-triazin-2-ilo, son otros ejemplos de grupos heterociclo. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, los sustituyentes para los “heterociclos opcionalmente sustituidos” incluyen de una a cuatro apariciones de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, arilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

“Heteroarilo” se refiere a cualquier sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico en el que al menos un anillo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y en una realización ejemplar, al menos un heteroátomo es nitrógeno. Véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13^a ed. Tabla 7-2 [1985]. En la definición se incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heteroarilo anteriores está condensado con un anillo arilo, en la que el anillo arilo o el anillo heteroarilo está unido al resto de la molécula. En una realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos, monocíclicos, de 5-6 miembros, donde uno o más átomos del anillo son nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, imidazol[1,2-a]pirimidinilo y purinilo, así como derivados benzo-condensados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, los sustituyentes para los “heteroarilos opcionalmente sustituidos” incluyen de una a cuatro apariciones de

F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo, y pirimidinilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y heterociclilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas, tal como por una a cuatro apariciones de sustituyentes seleccionadas de la misma lista.

“Heteroarileno” se refiere a un heteroarilo que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos diferentes de un grupo heteroarilo precursor.

En realizaciones particulares, un grupo heterociclilo está unido a un átomo de carbono del grupo heterociclilo. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo enlazados a carbono incluyen disposiciones de unión en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de un anillo de piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de un anillo piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de un anillo pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de un anillo pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un anillo de furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un anillo de oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un anillo isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de un anillo aziridina, posición 2, 3, o 4 de un anillo azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de un anillo quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de un anillo isoquinolina.

En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo está unido a N. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo o heteroarilo enlazados a nitrógeno incluyen disposiciones de unión en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina.

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula -OR, en la que R es alquilo, como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, mono, di y trifluorometoxi y ciclopropoxi.

“Acilo” representa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R en la que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclico, en la que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo), y heteroarilo (por ejemplo, piridinóilo).

“Opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique lo contrario, significa que un grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o más, o cualquier intervalo derivable dentro de este) de los sustituyentes indicados para ese grupo, donde dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 4 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 5 sustituyentes.

Los sustituyentes opcionales para radicales alquilo, solos o como parte de otro sustituyente (por ejemplo, alcoxi), así como alquilenilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo, también cada uno solo o como parte de otro sustituyente, puede ser una variedad de grupos, tales como aquellos descritos en el presente documento, así como seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; CN; NO; N₃; -OR'; perfluoro alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir (por ejemplo, fenilo); arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R''; heterocicilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); heterocicilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; -NR'R''; -SR'; -SiR'R''R'''; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO₂R'; -CONR'R''; -OC(O)NR'R''; -NR''C(O)R'; -NR'''C(O)NR'R''; -NR''C(O)₂R'; -S(O)₂R'; -S(O)₂NR'R''; -NR'S(O)₂R''; -NR'''S(O)₂NR'R''; amidinilo; guanidinilo; -(CH₂)₁₋₄-OR'; -(CH₂)₁₋₄-NR'R''; -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R'; y -(CH₂)₁₋₄-CONR'R'', o combinaciones de los mismos, en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', cada uno de R'' y R''' se refiere independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sin sustituir; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; heteroalquilo C₁-C₆ sin sustituir; heteroalquilo C₁-C₆

sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R". Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros en el que un átomo de anillo está opcionalmente sustituido con N, O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R". Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De manera similar, los sustituyentes opcionales para los grupos arilo y heteroarilo son variados. En algunas realizaciones, los sustituyentes para grupos arilo y heteroarilo se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno; CN; NO; N₃; -OR'; perfluoro alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir (por ejemplo, fenilo); arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R'R'''; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO₂R'; -CONR'R"; -OC(O)NR'R"; -NR''C(O)R'; -NR'''C(O)NR'R"; -NR''C(O)₂R'; -S(O)₂R'; -S(O)₂NR'R"; -NR'S(O)₂R"; -NR'''S(O)₂NR'R"; amidinilo; guanidinilo; -(CH₂)₁₋₄-OR'; -(CH₂)₁₋₄-NR'R"; -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R'R'''; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R'; y -(CH₂)₁₋₄-CONR'R", o combinaciones de los mismos, en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total

de átomos de carbono en dicho radical. R', cada uno de R'' y R''' se refiere independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sin sustituir; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; heteroalquilo C₁-C₆ sin sustituir; heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R''; heterociclilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros en el que un átomo de anillo está opcionalmente sustituido con N, O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

El término "oxo" se refiere a =O o (=O)₂.

Tal como se usa en el presente documento, una línea ondulada "~~~~" que intersecciona un enlace en una estructura química indica el punto de unión del átomo al que está conectado el enlace ondulado en la estructura química del resto de una molécula, o al resto de un fragmento de una molécula. En algunas realizaciones, una flecha junto con un asterisco se usa a modo de línea ondulada para indicar un punto de unión.

En determinadas realizaciones, los grupos divalentes se describen de manera genérica sin configuraciones de unión específicas. Se entiende que la descripción genérica pretende incluir ambas configuraciones de enlace, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, en el grupo R¹-R²-R³, si el grupo R² se describe como -CH₂C(O)-, entonces se entiende que este grupo puede unirse tanto como R¹-CH₂C(O)-R³, y como R¹-C(O)CH₂-R³, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica o negativa distinta cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano,

según sea adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición de ácidos y de bases. "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que no son biológicamente ni de ninguna otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y pueden seleccionarse ácidos orgánicos entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, caboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Las "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales de adición de bases particulares, las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particulares incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, diciclohexilamina, colina, y cafeína.

En algunas realizaciones, una sal se selecciona entre un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato,

palmitato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, furonato (por ejemplo, 2-furoato o 3-furoato), napadisilato (naftalen-1,5-disulfonato o naftalen-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilensulfonato, 2-naftalensulfonato, 2,5-diclorobencenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, cinnamato, benzoato, adipato, esilato, malonato, mesilato (2-mesitilenosulfonato), napsilato (2-naftalenosulfonato), camsilato (alcanfor-10-sulfonato, por ejemplo, sal de ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico), glutamato, glutarato, hipurato (2-(benzoilamino)acetato), orotato, xilato (p-xileno-2-sulfonato), y pamoato (2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxilato).

Una formulación "estéril" es aséptica o libre de cualquier microorganismo viviente y sus esporas.

Los "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen diastereómeros, enantiómeros, confórmeros y similares.

"Quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para

designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en forma solvatadas, incluyendo formas hidratadas. Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, se pretende que todas las formas físicas estén dentro del alcance de la presente invención. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

Un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Dichos productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabólicos se suelen identificar preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrarlo en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un ser humano, dejando tiempo suficiente para que se metabolice (típicamente de

aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que estar marcado (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos de los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

Un "grupo protector de amino", tal como se usa en el presente documento se refiere a un derivado de los grupos empleados comúnmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, e iminas, así como muchos derivados de heteroátomo de N, que pueden eliminarse para generar el grupo amina deseado. Los grupos protectores de amino particulares son Pmb (p-metoxibencilo), Boc (*tert*-butoxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Los ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a ed.; John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

El "grupo protector de carboxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos que son estables en las condiciones de las reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula, que pueden eliminarse en el instante adecuado sin romper el resto de la molécula, para dar el grupo carboxi desprotegido. Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos éster y grupos heterocíclico. Los derivados de éster del grupo de ácido carboxílico pueden emplearse para bloquear o proteger al grupo de ácido carboxílico mientras se están llevando a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos éster incluyen arilalquilo sustituido, incluyendo bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibenzhidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrilo, ésteres de alquilo o de alquilo sustituido, tales como metilo, etilo, t-butil alilo o t-amilo, trifenilmetilo

(trilito), 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilpropo-2-ilo, tioésteres, tales como tioéster de *t*-butilo, ésteres de sililo, tales como trimetilsililo, ésteres de *t*-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(*n*-butil)metilsilil)etilo, *p*-toluenosulfonietilo, 4-nitrobencilsulfonietilo, alilo, cinnamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y restos similares. Otro ejemplo de grupos protectores de carboxi son grupos heterocíclicos, tales como 1,3-oxazolinilo. Los ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª ed.; John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos anteriores protectores de carboxi.

Un "grupo protector de hidroxilo", tal como se usa en el presente documento se refiere a un derivado del grupo hidroxilo empleados comúnmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen tetrahidropiranol, benzoílo, acetoxi, carbamoilo, bencilo, y grupos sililéter (por ejemplo, TBS, TBDPS). Los ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª ed.; John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los grupos anteriores protectores de hidroxilo.

Un "sujeto", "individuo" o "paciente" es un vertebrado. En determinadas realizaciones, el vertebrado es un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, animales de granja (tales como vacas), animales de deporte, mascotas (tales como cobayas, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En determinadas realizaciones, un mamífero es un ser humano. En las realizaciones que comprenden la administración de un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, a un paciente, necesitando el paciente típicamente al mismo.

La expresión "Janus cinasa" se refiere a proteína cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, una Janus cinasa puede definirse además como una de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En cualquier realización, cualquiera de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 pueden excluirse específicamente como Janus cinasa. En algunas realizaciones, una Janus cinasa es JAK1. En algunas realizaciones, una Janus cinasa es una combinación de JAK1 y JAK2.

Los términos "inhibición" y "reducción," o cualquier variación de estos términos, incluyen cualquier disminución mensurable o inhibición completa para

conseguir un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de aproximadamente, como mucho aproximadamente, o al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 %, o superior, o cualquier intervalo derivable de los anteriores, reducción de la actividad (por ejemplo, actividad de JAK1) comparada con la normal.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, es selectivo para la inhibición de JAK1 frente a JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-249, 2-1 a 2-481 o 3-1, es selectivo para la inhibición de JAK1 frente a JAK2, JAK3, o TYK2, o cualquier combinación de JAK2, JAK3, o TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, es selectivo para la inhibición de JAK1 y JAK2 frente a JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, es selectivo para la inhibición de JAK1 frente a JAK3. Por "selectivo para la inhibición" se entiende que el compuesto es al menos un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 %, o superior, o cualquier intervalo derivable de los anteriores, mejor inhibidor de una actividad de Janus cinasa particular (por ejemplo, JAK1) en comparación con otra actividad de Janus cinasa (por ejemplo, JAK1), o es al menos 2, 3-, 4-, 5-, 10-, 25-, 50-, 100-, 250-, o 500 veces mejor inhibidor de una actividad de Janus cinasa particular (por ejemplo, JAK1) en comparación con otra actividad de Janus cinasa (por ejemplo, JAK1).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, o (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, y opcionalmente (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar los síntomas de una enfermedad autoinmune o inflamatoria (por ejemplo, asma). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una

cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir significativamente la actividad o número de linfocitos B. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhiben, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia, por ejemplo, puede medirse evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) o mediante la determinación de la tasa de respuesta (RR).

“Tratamiento” (y variaciones tales como “tratar” o “para tratar”) se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo o célula que se esté tratando, y se puede realizar tanto como profilaxis o durante la evolución de una patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen evitar la aparición o recurrencia de la enfermedad, el alivio de síntomas, la disminución de cualesquiera consecuencias patológicas directas o indirectas de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), disminuir la velocidad de evolución de la enfermedad, la mejora o alivio de la patología, prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento o una mejora del pronóstico. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, se utilizan para retrasar el desarrollo de una enfermedad o afección o para ralentizar el progreso de una enfermedad o afección. Los que necesitan el tratamiento incluyen los que ya padecen la enfermedad o afección y también los que muestran propensión a tener la enfermedad o afección, (por ejemplo, mediante una mutación genética) o en aquellos en los que se va a prevenir el trastorno o afección.

Un "trastorno inflamatorio" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no controlada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño en tejidos del hospedador, o pérdida de función tisular. Un "trastorno inflamatorio" también se refiere a una patología mediada por el influjo de quimiotaxis de leucocitos o neutrófilos.

La "inflamación" se refiere a una respuesta localizada protectora

provocada por una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir, o separar (secuestrar) tanto el agente lesivo como el tejido lesionado. En particular, la inflamación está asociada con un influjo de leucocitos o quimiotaxis neutrófila. La inflamación puede ser el resultado de una infección con orgánicos patógenos y virus, y de medios no infecciosos, tales como un traumatismo o reperfusión tras un infarto de miocardio o ictus, respuestas inmunitarias a antígenos externos, y respuestas autoinmunes. Por consiguiente, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, abarcan trastornos asociados con reacciones del sistema defensivo específico así como con reacciones del sistema defensivo inespecífico.

El "sistema defensivo específico" se refiere al componente del sistema inmune que reacciona a la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación resultante de una respuesta del sistema defensivo específico incluyen la respuesta clásica a antígenos externos, enfermedades autoinmunes, y respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado mediadas por linfocitos T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de trasplantes de tejidos y órganos sólidos, por ejemplo, trasplantes de riñón y médula ósea, y enfermedad de injerto contra hospedador (EICH), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema defensivo específico.

La expresión "sistema defensivo inespecífico" se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que son incapaces de tener memoria inmunológica (por ejemplo, granulocitos, y macrófagos). Los ejemplos de inflamación como resultado, al menos en parte, de una reacción del sistema defensivo inespecífico incluyen afecciones, tales como inflamación asociada con el síndrome de la dificultad respiratoria (aguda) del adulto (SDRA) o síndromes de lesión multiorgánica; lesión por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes de inflamación aguda; meningitis aguda purulenta u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, tales como ictus; lesión térmica; enfermedad inflamatoria del intestino; síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citocinas.

"Enfermedad autoinmune" se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas humorales o mediadas por células a los constituyentes propios del organismo. Los ejemplos no limitantes de enfermedades autoinmunes incluyen artritis reumatoide, lupus y esclerosis múltiple.

Una "enfermedad alérgica", tal como se usa en el presente documento, se

refiere a cualquier síntoma, daño tisular, o pérdida de función tisular resultante de la alergia. Una "enfermedad artrítica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad que está caracterizada por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una diversidad de etiologías. La "dermatitis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que están caracterizadas por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. Un "rechazo de trasplante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción inmune dirigida contra tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizado por una pérdida de función del tejido injertado de los circundantes, dolor, inflamación, leucocitosis, y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la activación celular inflamatoria.

La "activación celular inflamatoria" se refiere a la inducción por parte de un estímulo (incluyendo, pero sin limitación, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, pero sin limitación, citocinas, radicales oxígeno, enzimas, prostanoïdes, o aminos vasoactivas), o expresión en la superficie celular de nuevos o números aumentados de mediadores (incluyendo, pero sin limitación, antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, pero sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos, y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans, y células endoteliales). Se apreciará por las personas expertas en la materia que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación, o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

En algunas realizaciones, los trastornos inflamatorios que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, asma, rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica), síndrome alérgico de las vías aéreas, dermatitis atópica, bronquitis, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Los términos "cáncer" y "canceroso", "neoplasia", y "tumor" y términos relacionados se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que está típicamente caracterizada por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen

carcinoma, blastoma, sarcoma, seminoma, glioblastoma, melanoma, leucemia, y neoplasias mieloides o linfoides malignas. Los ejemplos más particulares de este tipo de cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer epitelial de células escamosas) y cáncer de pulmón, incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer no microcítico de pulmón ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón. Otros cánceres incluyen de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, tricoleucemia, cavidad bucal, faringe (oral), labio, lengua, boca, glándulas salivares, esofágico, laringe, hepatocelular, gástricos, estómago, gastrointestinal, intestino delgado, intestino grueso, pancreáticos, cervical, ovárica, hígado, vejiga, hepatoma, mama, colon, rectal, colorrectal, genitourinario, conducto biliar, de tiroides, papilar, hepáticos, endometrial, uterino, glándulas salivares, de riñón o renal, próstata, testículos, de vulva, peritoneo, anal, de pene, óseo, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B, sistema nervioso central, cerebral, cabeza y cuello, de Hodgkin, y metástasis asociadas. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, tal como mielofibrosis primaria, y leucemia mielógena crónica (LMC).

Un "agente quimioterapéutico" es un agente útil en el tratamiento de un trastorno dado, por ejemplo, cáncer o trastornos inflamatorios. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos son bien conocidos en la técnica e incluyen ejemplos, tales como aquellos divulgados en la Solicitud Publicada de los EE.UU. N.º 2010/0048557, incorporada al presente documento por referencia. Además, los agentes quimioterapéuticos incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos, así como combinaciones de dos o más de estos.

"Prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

Las expresiones "compuesto(s) de esta invención", "compuesto(s) de la presente invención" y similares, salvo que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, y estereoisómeros (incluyendo atropisómeros), isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), y profármacos de los mismos. En algunas realizaciones, se excluyen solvatos,

metabolitos, isótopos o profármacos, o cualquier combinación de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-249, 2-1 a 2-481 o 3-1, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución de compuestos o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono -14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior). En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por ^2H o ^3H , o uno o más átomos de carbono están sustituidos por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en sustratos. En general, los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas o en los Ejemplos de este documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Se contempla específicamente que cualquier limitación tratada con respecto a una realización de la invención de la invención pueda aplicarse a cualquier otra realización de la invención. Además, cualquier compuesto o composición de la invención puede usarse en cualquier método de la invención, y cualquier método de la invención puede usarse para producir o utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.

El uso del término “o” se usa para referirse a “y/o” a menos que explícitamente se indique que se refiere únicamente a alternativas o las alternativas se excluyan mutuamente, aunque la divulgación apoye una definición que se refiera a únicamente a alternativas y “y/o.”

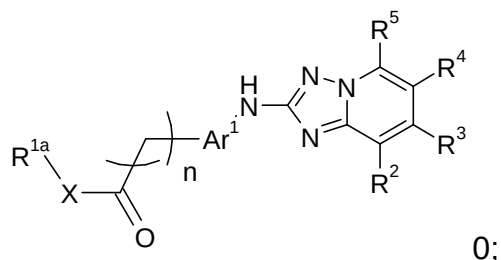
A lo largo de la presente solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación típica de error para el dispositivo o método que se esté empleando para determinar el valor.

Tal como se usa en el presente documento, “un” o “una” significa uno o más, a menos que se indique claramente lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, “otro” significa al menos un segundo o más.

Los encabezados usados en el presente documento están destinados únicamente a propósitos de organización.

INHIBIDORES DE JANUS CINASAS

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 0:



y estereoisómeros y sales del mismo, en la que:

Ar^1 es fenileno o heteroarileno de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-11, por ejemplo, 5-6, miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S), en la que Ar^1 está opcionalmente sustituido;

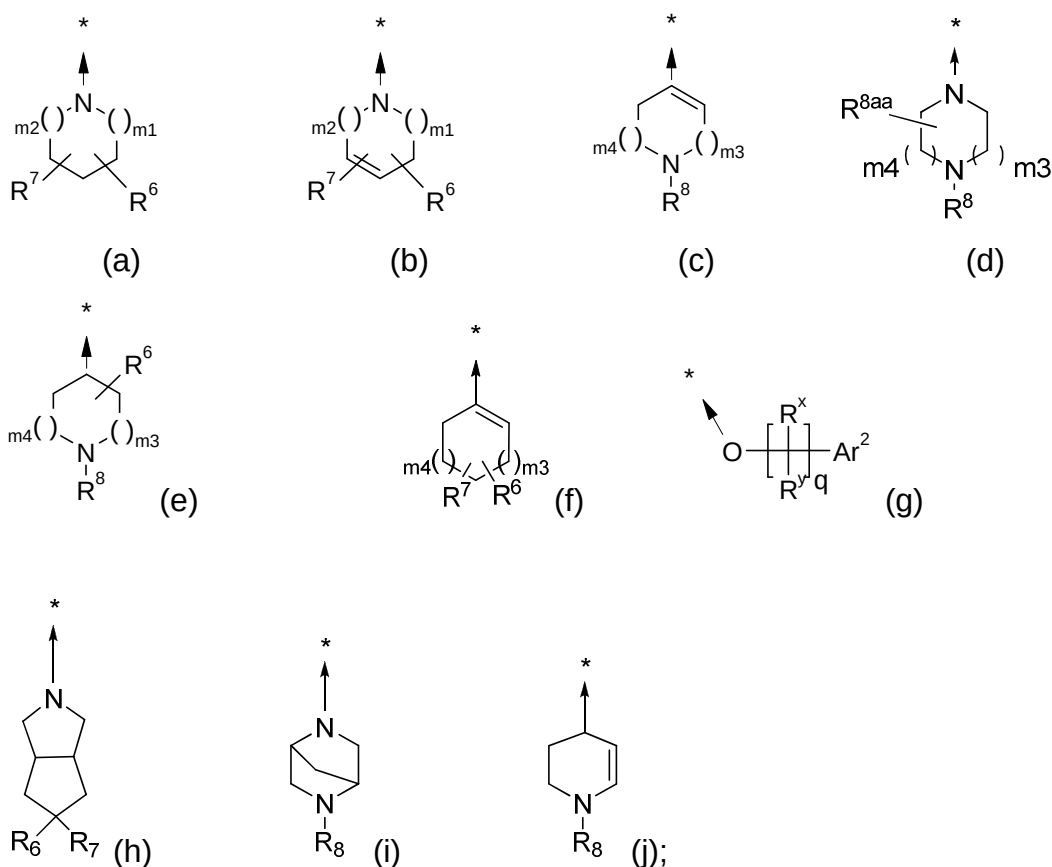
X es $-O-$ o $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-$, en la que R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y p es de 0 a 6, y en el que la porción $-N(R^{1b})-$ de $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-$ está enlazada al carbono del carbononilo de Fórmula 0;

R^{1a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, o heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) y R^{1a} está opcionalmente sustituido con R^9 ;

R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_8 , y en el que una o más unidades de alquilenos de dicho grupo alquilo están opcionalmente sustituidas con $-O-$ y en el que cualquier grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH, o

cuando p es 0 y X es $-N(R^{1b})-$, R^{1a} y R^{1b} pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al R^{1a} y R^{1b} que están unidos para formar un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) opcionalmente sustituidos con R^9 ;

R^2 es un heterociclilo de 3-11 miembros que contiene al menos 1 nitrógeno 1, seleccionado entre los grupos (a) – (e) y (h) – (j), o un anillo cicloalqueno C_5-C_8 (f), o un grupo $-O-(CR^xR^y)_q-Ar^2$ (g) en el que R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , q es de 0 a 3 y Ar^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o está opcionalmente sustituido (por ejemplo, con oxo o (alquil C_1-C_6)fenil)-heteroarilo de 5-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 5-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S):



R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F y Cl;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, CN, fenilo, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0-C_6) $NR^aC(O)$ (alquilo C_1-C_6), (alquilen C_0-C_6) $NR^aC(O)$ (fenilo), (alquilen C_0-C_6) $C(O)R^{8a}$, (alquilen C_0-C_6) $C(O)OR^{8a}$, alcoxi C_1-C_6 , $-O$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-O$ -(alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, $-C=N-O$ -(alquilo C_1-C_6), $-O$ -(alquil C_1-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo

de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C₀-C₆)NR^aSO₂(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)NR^aSO₂(fenilo), y -O- (heterociclilo de 3-11 miembros) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); en los que dicho alquilo, alquilen, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido (por ejemplo, con halógeno, CN, oxo, OH, alquilo C₁-C₆, -O(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilen C₁-C₆), CONR^aR^b, CHF₂, CH₂F, CF₃, -S-(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, o NR^aR^b);

o R₆ y R₇ forman juntos un fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆, CN u oxo) o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆, CN u oxo) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)fenilo, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), -C(O)NR^aR^b, SO₂NR^aR^b, (alquilen C₁-C₆)C(O)OR^{8a} o C(O)R^{8a}, en los que dicho alquilo, alquilen, heterociclilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o CN);

R^{8a} es H, NR^aR^b, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)fenilo, o (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido (por ejemplo, con halógeno, OH, CN, NR^aR^b, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, u oxo);

R^{8aa} es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OH, o C(O)NR^aR^b; o

o R⁸ y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, con oxo) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R⁹, independientemente cada vez que aparece, es OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)fenilo, (alquilen C₀-C₆)-

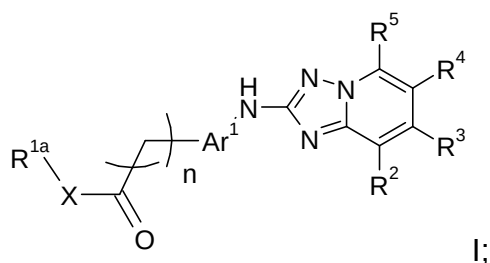
heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)NR^aR^b, o C(O)(alquilo C₁-C₆), en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido (por ejemplo, con OH, CN, halógeno, NR^aR^b, heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno);

R^a y R^b, independientemente cada vez que aparecen, se seleccionan entre grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o CN, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, o (alquilen C₀-C₆)fenilo, y en el que una o más unidades de alquilen de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con -O-, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, con CN o alquilo C₁-C₆) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

m¹, m², m³ y m⁴ son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

n es 0 o 1.

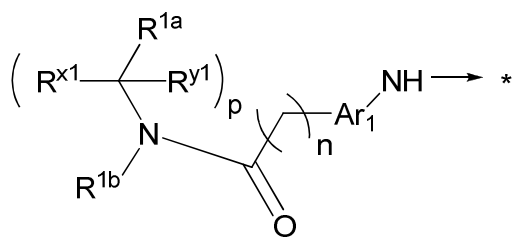
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula I:



y estereoisómeros y sales del mismo, en la que:

Ar¹ es fenileno o heteroarileno de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), en la que Ar¹ está opcionalmente sustituido;

X es -O- o -N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-, en la que R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y p es de 0 a 6, y en el que la porción -N(R^{1b})- de -N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p- está enlazada al carbono de carbonilo de Fórmula I, como en:

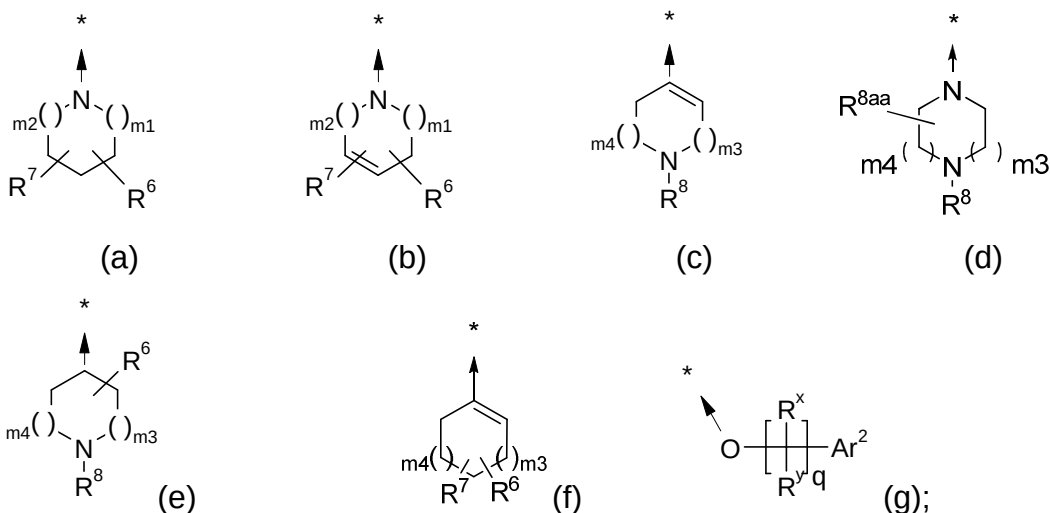


R^{1a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, o heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) y R^{1a} está opcionalmente sustituido con R^9 ;

R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_8 , y en el que una o más unidades de alquileo de dicho grupo alquilo están opcionalmente sustituidas con $-O-$ y en el que cualquier grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH, o

cuando p es 0 y X es $-N(R^{1b})-$, R^{1a} y R^{1b} pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al R^{1a} y R^{1b} que están unidos para formar un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; un heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o el heterociclilo de 3-11 miembros contiene al menos un nitrógeno) opcionalmente sustituido con R^9 ;

R^2 es un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-11 miembros) que contiene al menos 1 nitrógeno, seleccionado entre los grupos (a) – (e), o un anillo cicloalqueno C_5-C_8 (f), o un grupo $-O-(CR^xR^y)_q-Ar^2$ (g) en el que R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , q es de 0 a 3 y Ar^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S:



R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F y Cl; por ejemplo, R^3 - R^5 pueden ser cada uno hidrógeno;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, CN, fenilo, alquilo C_1 - C_6 , (alquilen C_0 - C_6)cicloalquilo C_3 - C_8 , (alquilen C_0 - C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C_0 - C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0 - C_6) $NR^aC(O)$ (alquilo C_1 - C_6), (alquilen C_0 - C_6) $C(O)R^{8a}$, (alquilen C_0 - C_6) $C(O)OR^{8a}$, alcoxi C_1 - C_6 , $-O$ -(cicloalquilo C_3 - C_6), $-O$ -(alquilen C_0 - C_6) $C(O)NR^aR^b$, y $-O$ -(heterociclilo de 3-11 miembros) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); en los que dicho alquilo, alquilen, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido,

o R_6 y R_7 forman juntos un fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R^8 es alquilo C_1 - C_6 , (alquilen C_0 - C_6)fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $SO_2NR^aR^b$, $C(O)OR^{8a}$ o $C(O)R^{8a}$, en los que dicho alquilo, alquilen y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido;

R^{8a} es alquilo C_1 - C_6 , (alquilen C_0 - C_6)cicloalquilo C_3 - C_8 , (alquilen C_0 - C_6)fenilo, o (alquilen C_0 - C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^{8aa} es H; o

o R^8 y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R^9 , independientemente cada vez que aparece, es OH, halógeno, alquilo

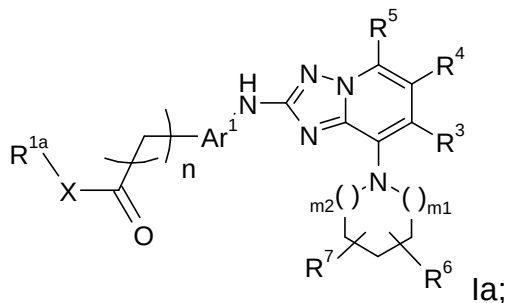
C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)fenilo, (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)NR^aR^b, o C(O)(alquilo C₁-C₆), en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^a y R^b se seleccionan cada uno, cada vez que aparecen, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, o (alquilen C₀-C₆)fenilo, y en el que una o más unidades de alquilen de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con -O-, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

m¹, m², m³ y m⁴ son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ia:



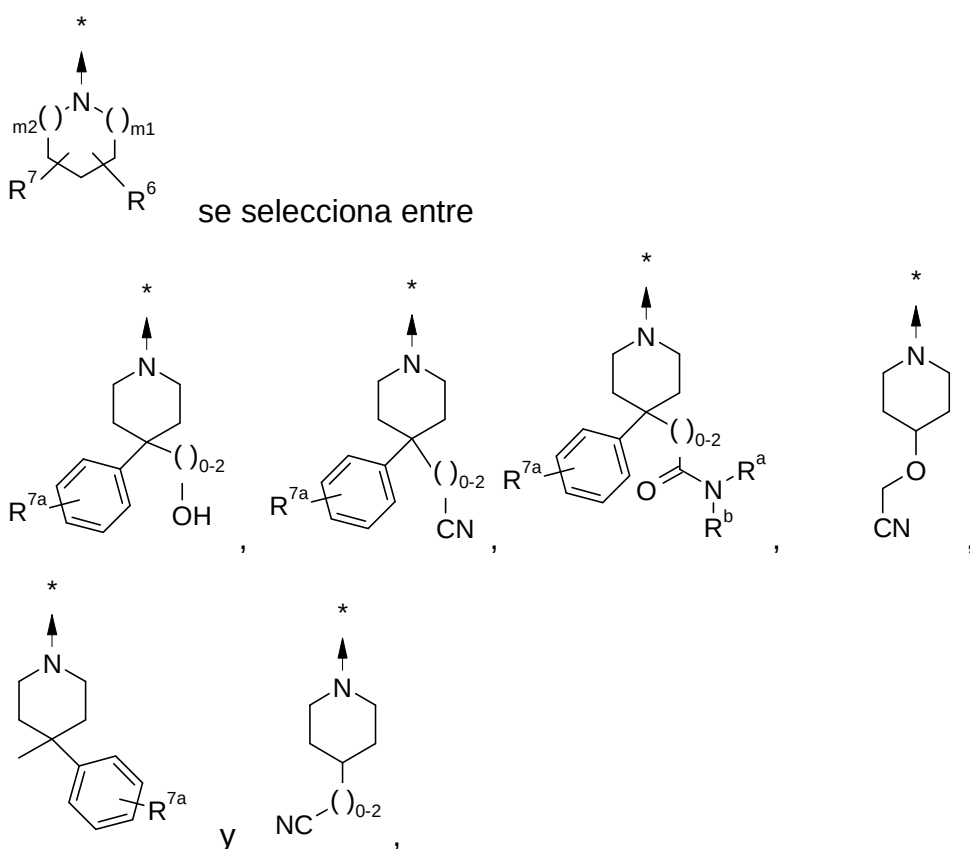
en la que Ar¹, X, R^{1a}, R³-R⁷, m¹, m² y n son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ia, m¹ es 1 y m² es 1, o m¹ es 2 y m² es 1.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R⁶ y R⁷ están acoplados al anillo en el mismo átomo de carbono. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R⁶ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, y R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo

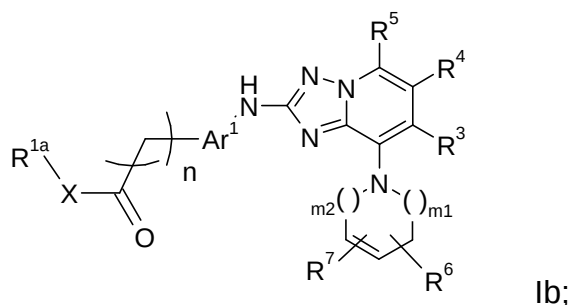
opcionalmente sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, y R⁷ es OH, (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)CN o -O-(alquil C₀-C₆)CN. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona entre (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)CN, alcoxi C₁-C₆, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -O-(alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, y -O-(alquilen C₁-C₆)CN. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R⁶ y R⁷ forman juntos un heterocicloalquilo de 3-11 miembros (tal como un heterocicloalquilo que contiene al menos un nitrógeno) opcionalmente sustituido con oxo.

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ia, el resto que se muestra a continuación,



en la que R^{7a} se selecciona entre, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y CN.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ib:



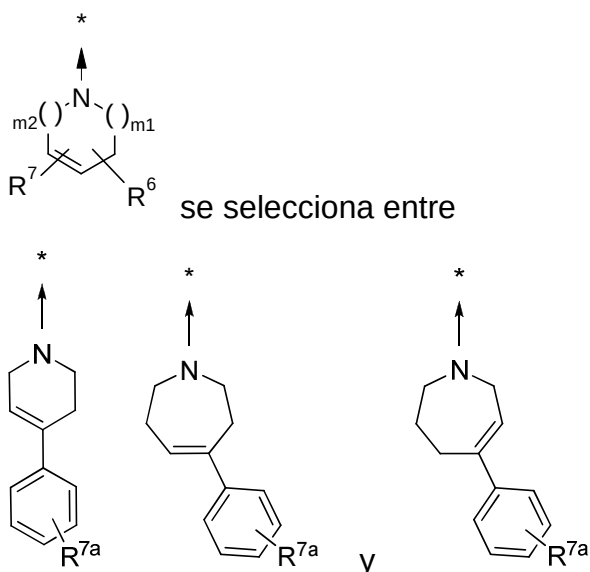
en la que Ar¹, X, R^{1a}, R³-R⁷, m¹, m² y n son como se definen en el presente

documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ib, m^1 es 1 y m^2 es 2, o m^1 es 2 y m^2 es 1, o m^1 es 1 y m^2 es 1.

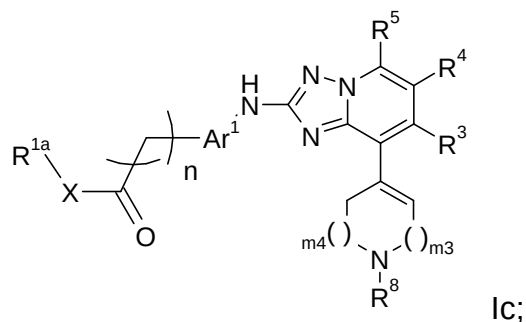
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o If, R^6 es H y R^7 es fenilo sustituido.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ib, el resto que se muestra a continuación,



en la que R^{7a} se selecciona entre, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 y CN.

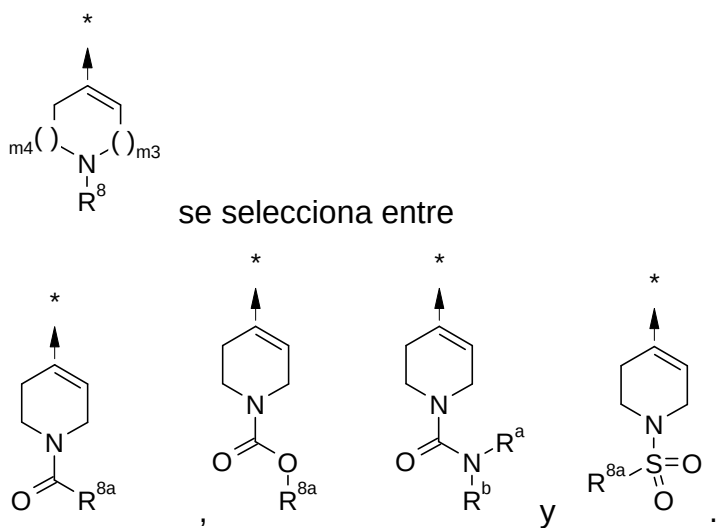
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ic:



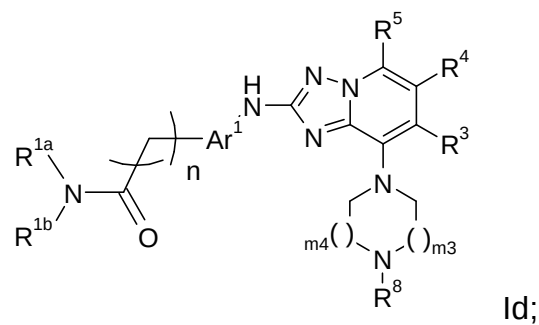
en la que Ar^1 , X, R^{1a} , R^3 - R^5 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ic, m^3 es 1 y m^4 es 1, o m^3 es 1 y m^4 es 2, o m^3 es 1 y m^4 es 0.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id o Ie, el siguiente resto, que se muestra a continuación,



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Id:

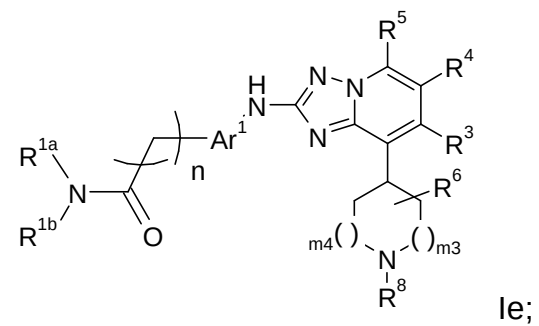


en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^5 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Id, m^3 es 1 y m^4 es 1, m^3 es 1 y m^4 es 1, o m^3 es 1 y m^4 es 2.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id, o Ie, R^8 es fenilo sustituido, tal como fenilo mono o disustituido, $C(O)NR^aR^b$ o $C(O)R^{8a}$.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ie:



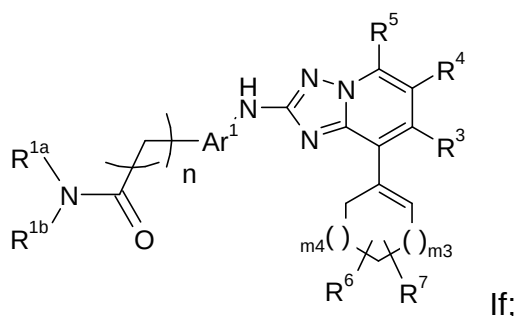
en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^6 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o Ie, m^3 es 0 y m^4 es 1 o m^3 es 1 y m^4 es 1.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ie o If, R^6 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Id, Ie o If, R^8 es $C(O)NR^aR^b$.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0, se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula If:



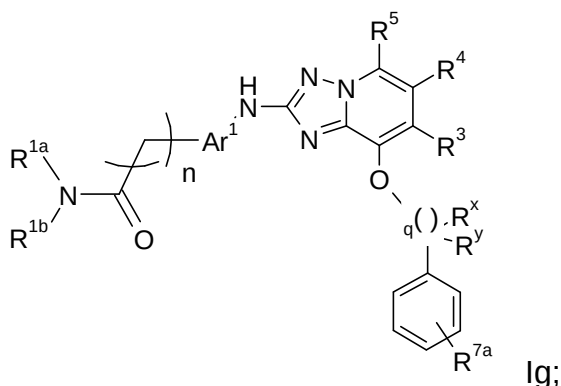
en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^7 , m^3 , m^4 y n son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o If, m^3 es 1 y m^4 es 1,

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^7 es OH o alcoxi C_1 - C_6 .

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, uno o ambos de R^6 y R^7 están localizados en la posición para del anillo. En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 y R^7 están unidos a átomos diferentes del anillo. En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 y R^7 están ambos acoplados al mismo átomo del anillo.

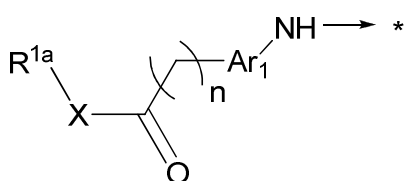
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 se define adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ig:



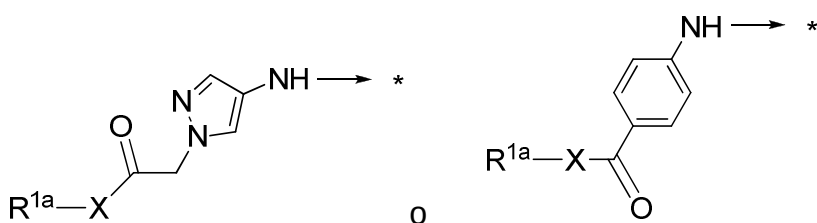
en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^5 , R^{7a} y n son como se definen en el presente documento, R^{7a} se selecciona entre hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 y CN, y q es 0 o 1, y cuando q es 1, entonces R^x y R^y son hidrógeno.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 es fenileno sin sustituir o heteroarileno sin sustituir de 3-11 miembros. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 es fenileno opcionalmente sustituido o pirazolileno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 es fenileno sin sustituir o pirazolileno sin sustituir. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 es fenileno sin sustituir y n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 es pirazolileno sin sustituir y n es 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, Ar^1 , tal como fenilo, no está sustituido con halógeno, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, OH, CF_3 , o $-OCH_2C(O)N(CH_3)_2$. En algunas realizaciones, Ar^1 no es piridilo sin sustituir o sustituido.

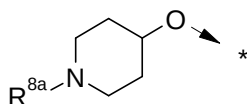
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib o Ic, el resto



se define adicionalmente como



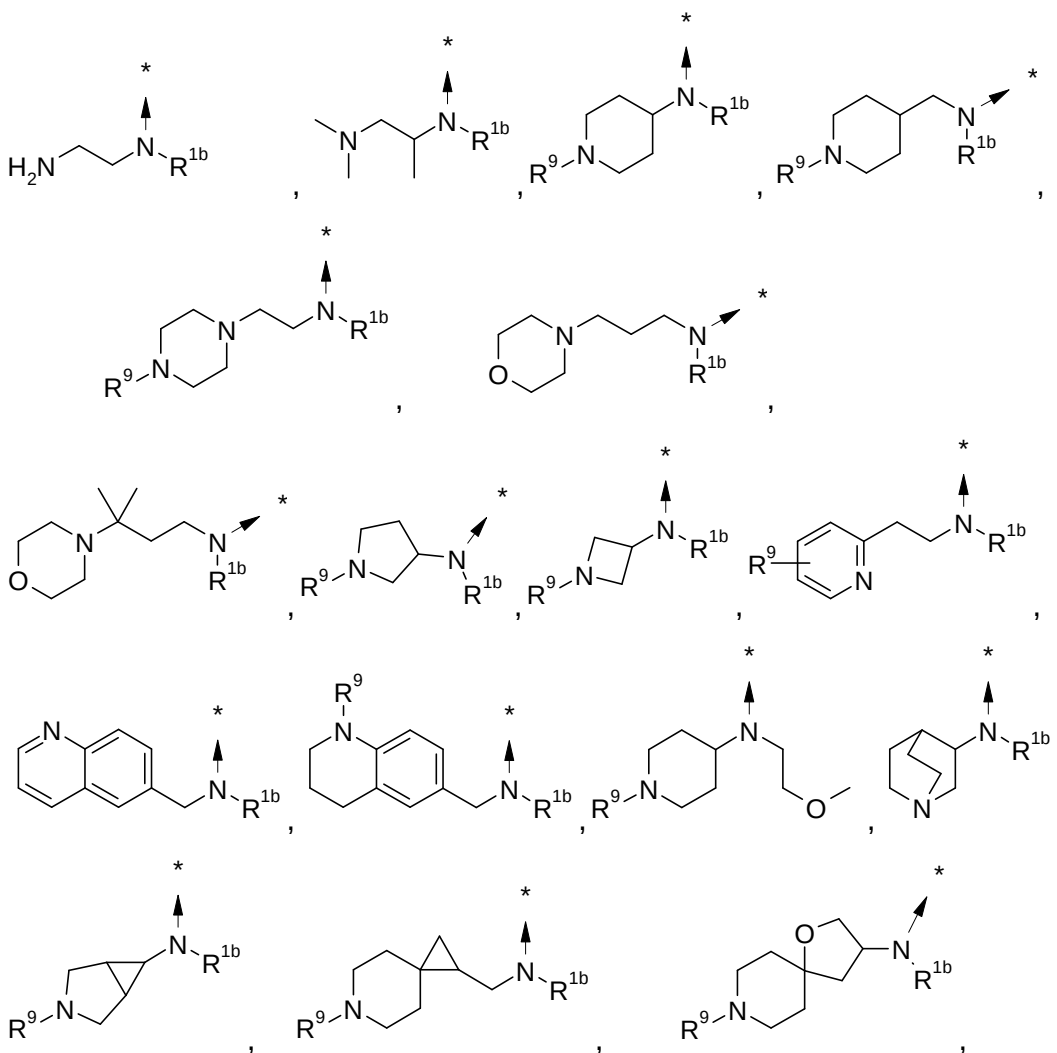
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, $-X-R^{1a}$ es alcoxi C_1-C_6 u $-O$ -heterocicloalquilo de 3-11 miembros (tal como heterocicloalquilo que contiene al menos un nitrógeno). Por ejemplo, $-X-R^{1a}$ puede ser OCH_3 , $-OC_2H_5$, o



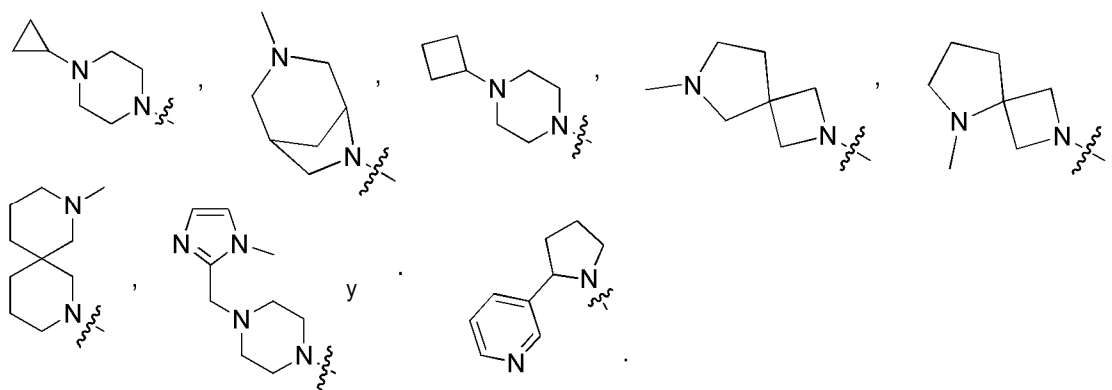
en la que R^{8a} es alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, $-X-R^{1a}$ es $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-R^{1a}$. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, R^{1b} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 , p es 0-3, R^{x1} y R^{y1} son cada uno

independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, R^{1a} es alquilo C₁-C₆ y R⁹ es NR^aR^b. En otras realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, R^{1b} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆, p es 0-3, R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y R^{1a} es heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) opcionalmente sustituido con R⁹. En otras realizaciones más de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, p es 0 y R^{1a} y R^{1b} se unen para formar un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) opcionalmente sustituidos con R⁹. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o Ic, -X-R^{1a} es -N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-R^{1a} y se selecciona entre

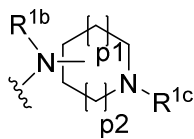


The image displays 15 novel piperidine derivatives, each with a unique substituent and a wavy line indicating a point of attachment. The structures are arranged in four rows: the first row contains five structures, the second and third rows each contain three structures, and the fourth row contains two structures. The substituents include various ring systems (bicyclic, fused, and heterocyclic), functional groups (ketone, alcohol, nitrile, amine), and complex side chains.

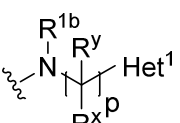


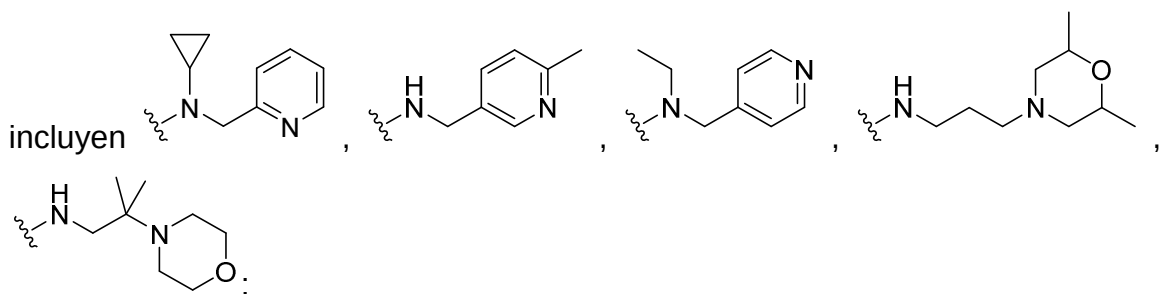
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S). Por ejemplo, en algunas realizaciones de los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, o Ig, los sustituyentes opcionales de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R⁹ o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido de R⁹ se seleccionan entre OH; CN; NR^aR^b; alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₆, fenilo; heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR^aR^b; C(O)alquilo C₁-C₆; y C(O)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

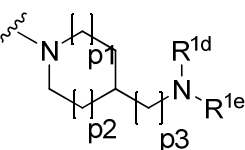
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, el grupo $-X-R^{1a}$ es un grupo seleccionado entre:

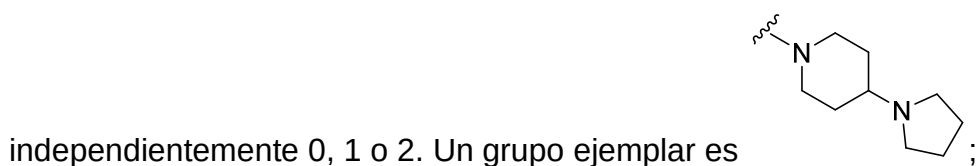


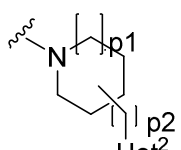
(i) Un grupo $\text{C}_1\text{--C}_6$ en el que R^{1b} y R^{1c} son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$ y p_1 y p_2 son independientemente 0, 1 o 2;

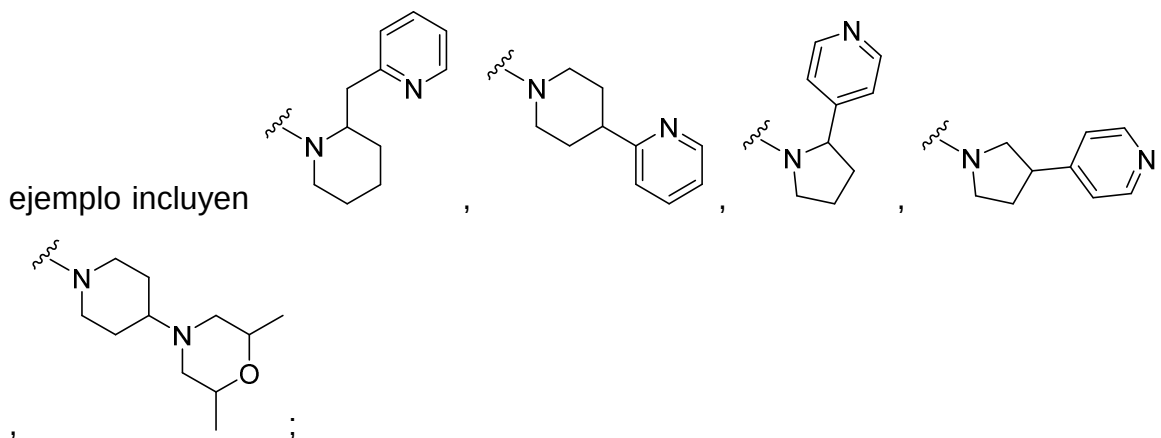
(ii) Un grupo  en el que R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; p es 0-6, tal como 1-3; R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; Het^1 es un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros. Las estructuras de ejemplo

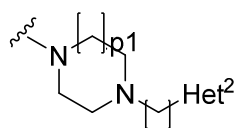


(iii) Un grupo , en el que R^{1d} y R^{1e} son independientemente, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{1d} y R^{1e} están unidos en un anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, tal como un N adicional o un O adicional, y p_1 , p_2 y p_3 son

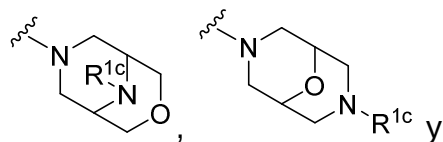


(iv) Un grupo  en el que p_1 y p_2 son independientemente 0, 1 o 2; Het^2 es un anillo heterocicloalquilo de 3-11 miembros (por ejemplo, 4-7) o un anillo heteroarilo de 3-11 miembros (por ejemplo, 5-6). Las estructuras de

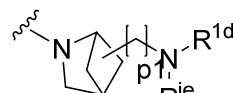




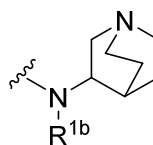
(v) Un grupo p_2 en el que p_1 y p_2 son independientemente 0, 1 o 2; Het^2 es un anillo heterocicloalquilo de 3-11 miembros (por ejemplo, 4-7) o un heteroarilo de 3-11 miembros (por ejemplo, 5-6);



(vi) Un grupo bicíclico puenteado, tal como

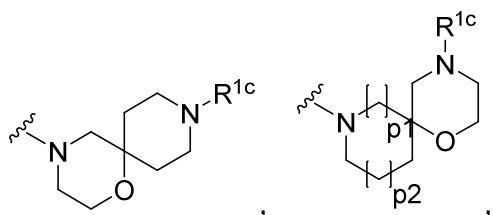


R^{1c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; o p es 0, 1 o 2, R^{1d} y R^{1e} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{1d} y R^{1e} están unidos en un anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, tal como un N adicional o un O adicional;

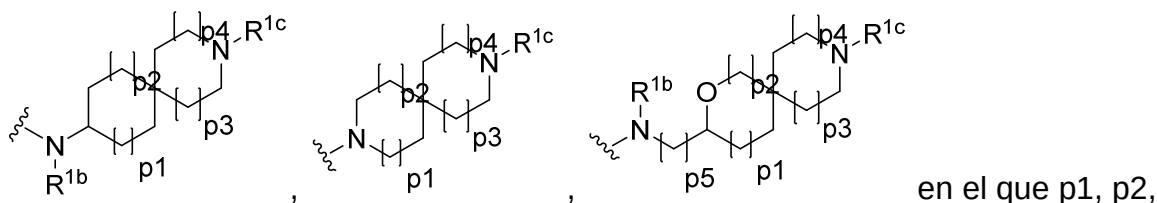


(vii) Un grupo bicíclico puenteado, tal como R^{1b} , en el que R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

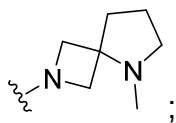
(viii) Un grupo espirocíclico que comprende anillos de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales, seleccionados entre

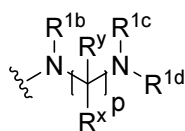


O, N y S, tal como N u O, tal como



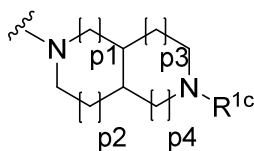
en el que p_1 , p_2 , p_3 , p_4 y p_5 se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2, R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , y R^{1c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo

C_3-C_6 . Un grupo ejemplar es ;

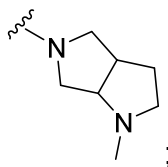


(ix) Un grupo R^x en el que R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; p es 0-6, tal como 1-3; R^x y R^y son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o

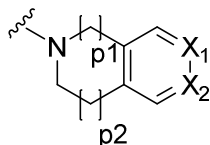
cicloalquilo C₃-C₆; o



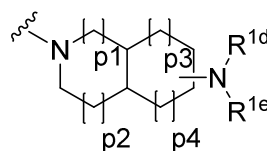
(x) Un grupo bicíclico en el que p1, p2, p3 y p4 se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2 y R^{1c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆



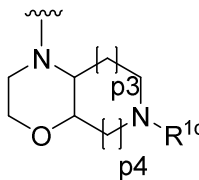
o cicloalquilo C₃-C₆. Un grupo ejemplar es



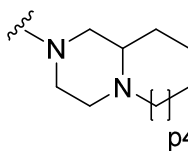
(xi) Un grupo bicíclico en el que p1 y p2 son independientemente 0, 1 o 2 y uno de X¹ y X² es nitrógeno y el otro es CH;



(xii) Un grupo bicíclico, en el que p1, p2, p3 y p4 se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2 y R^{1d} y R^{1e} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{1d} y R^{1e} se unen en un anillo que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales, tal como O, N o S, tal como un átomo de N adicional o un átomo de O adicional;

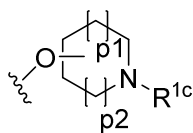


(xiii) Un grupo bicíclico en el que p3 y p4 son independientemente 0, 1 o 2 y R^{1c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; o

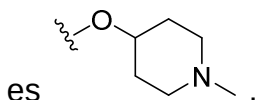


(xiv) Un grupo bicíclico en el que p4 es 0 o 1.

En algunas realizaciones, el grupo -X-R^{1a} es un grupo seleccionado entre:

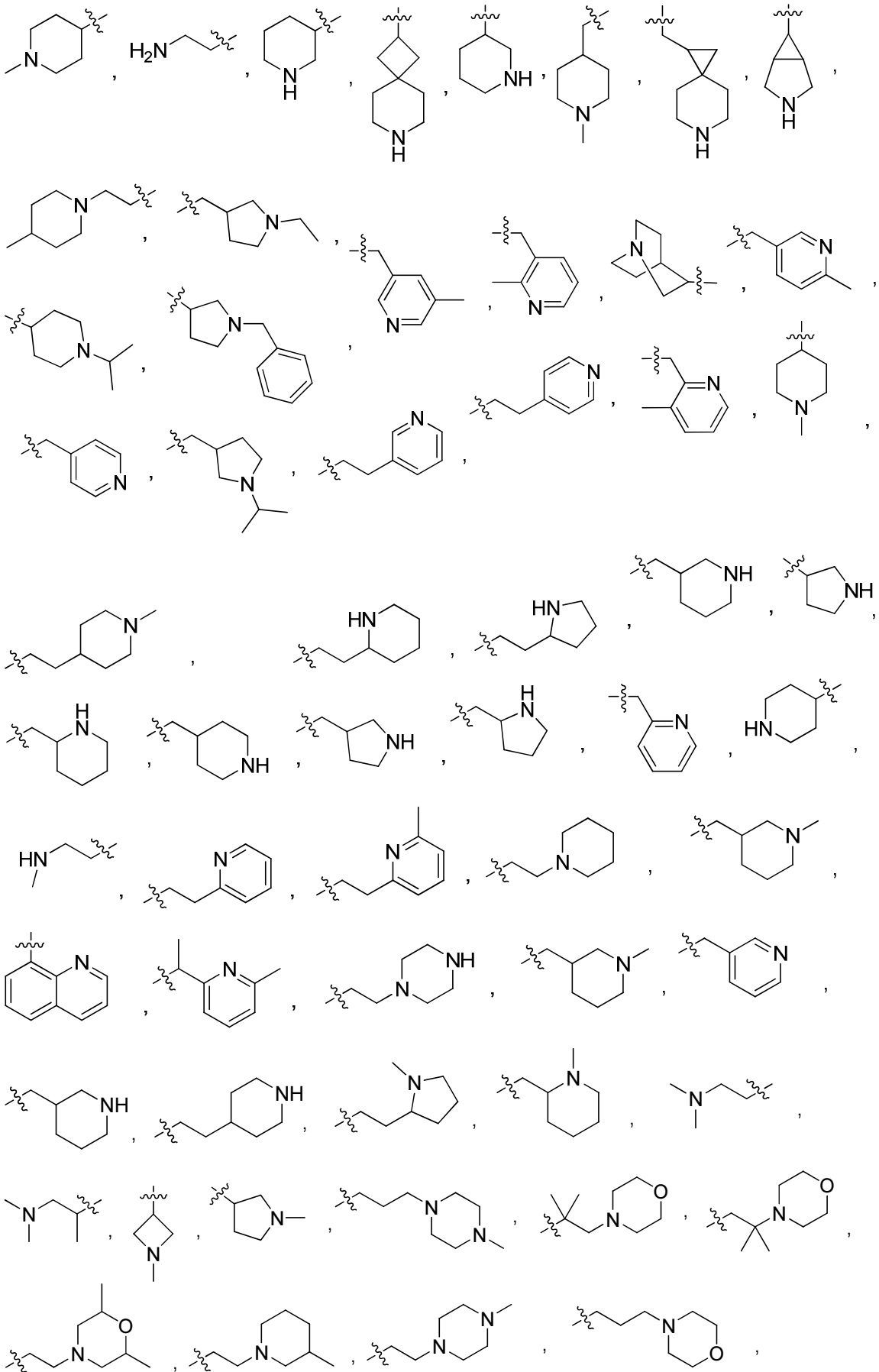


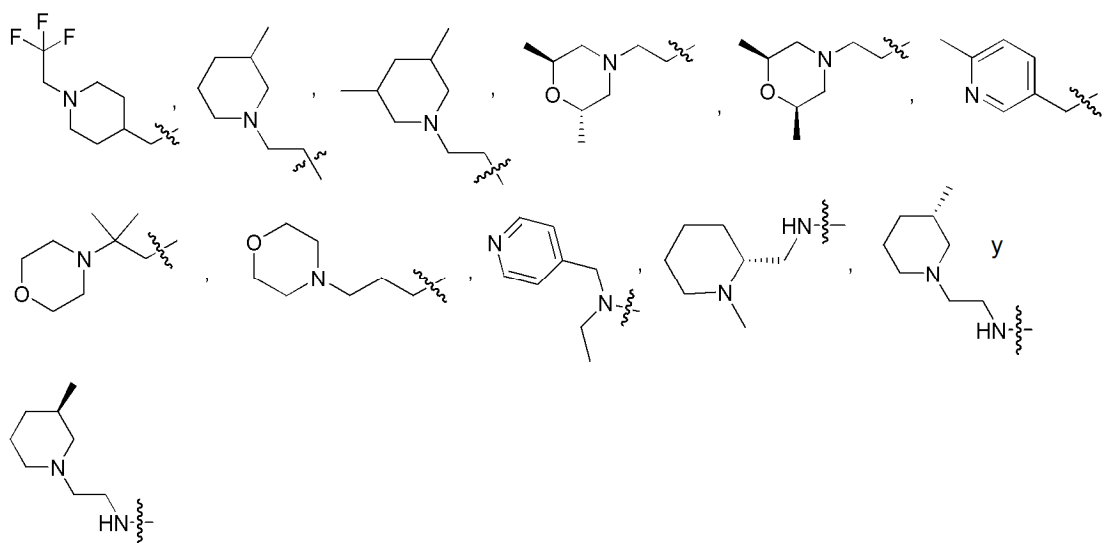
(i) Un grupo en el que R^{1c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ y p1 y p2 son independientemente 0, 1 o 2. Un grupo ejemplar



es

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^{1a} se selecciona entre los siguientes:

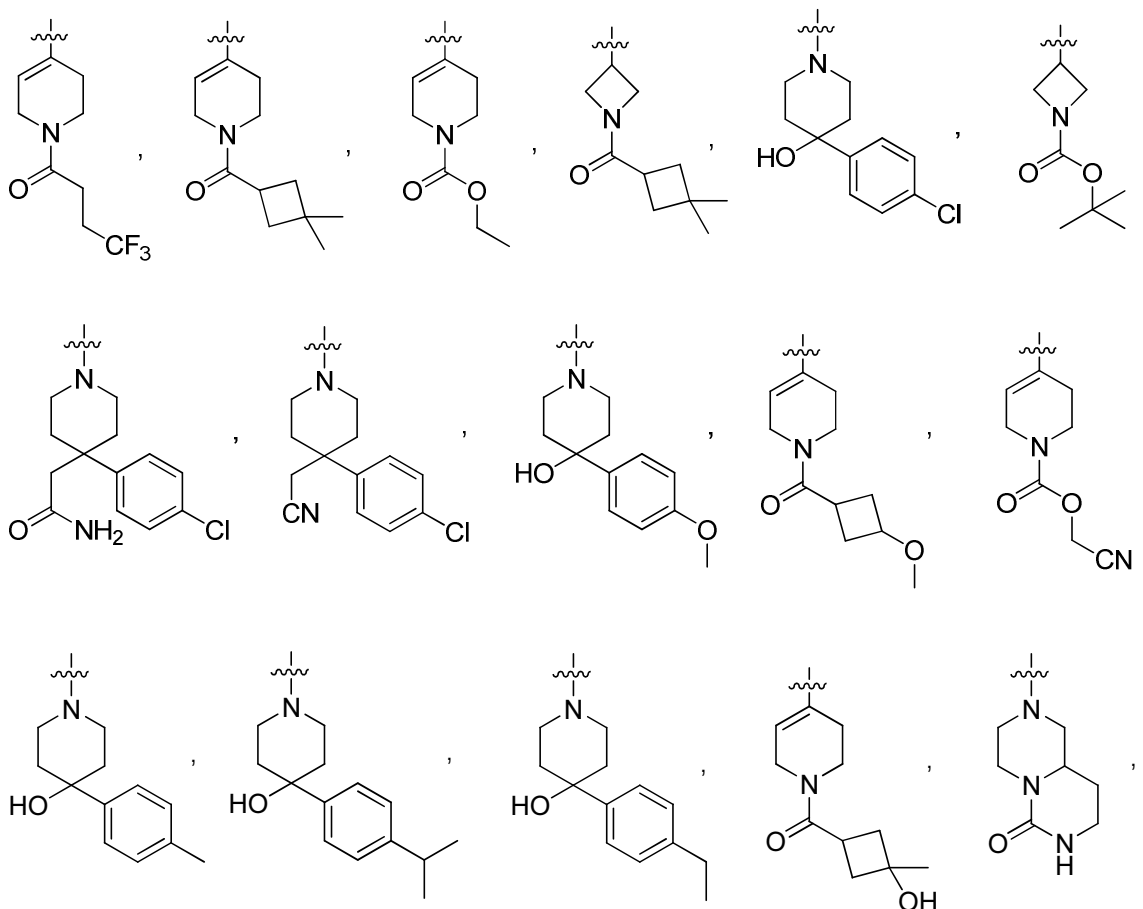


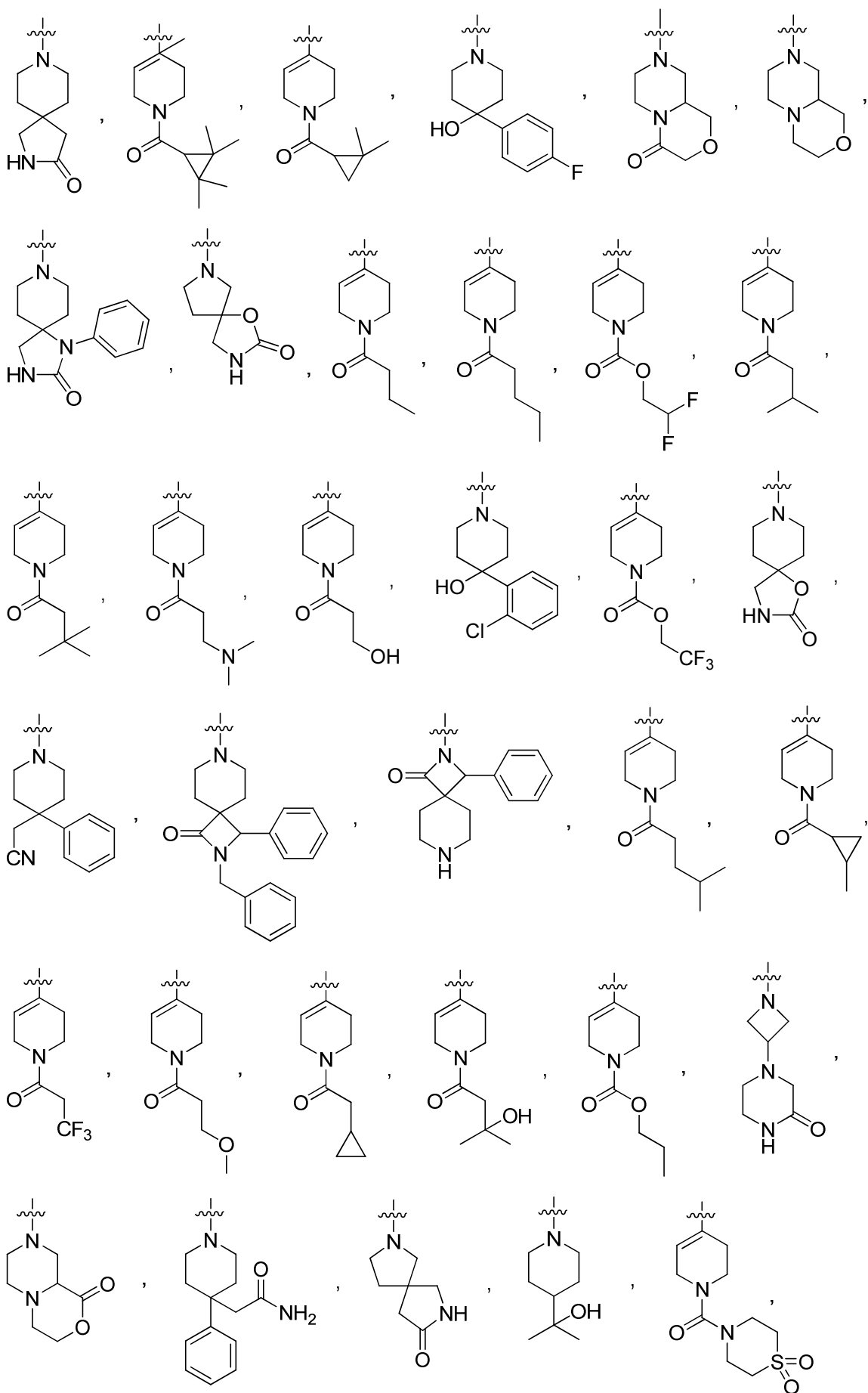


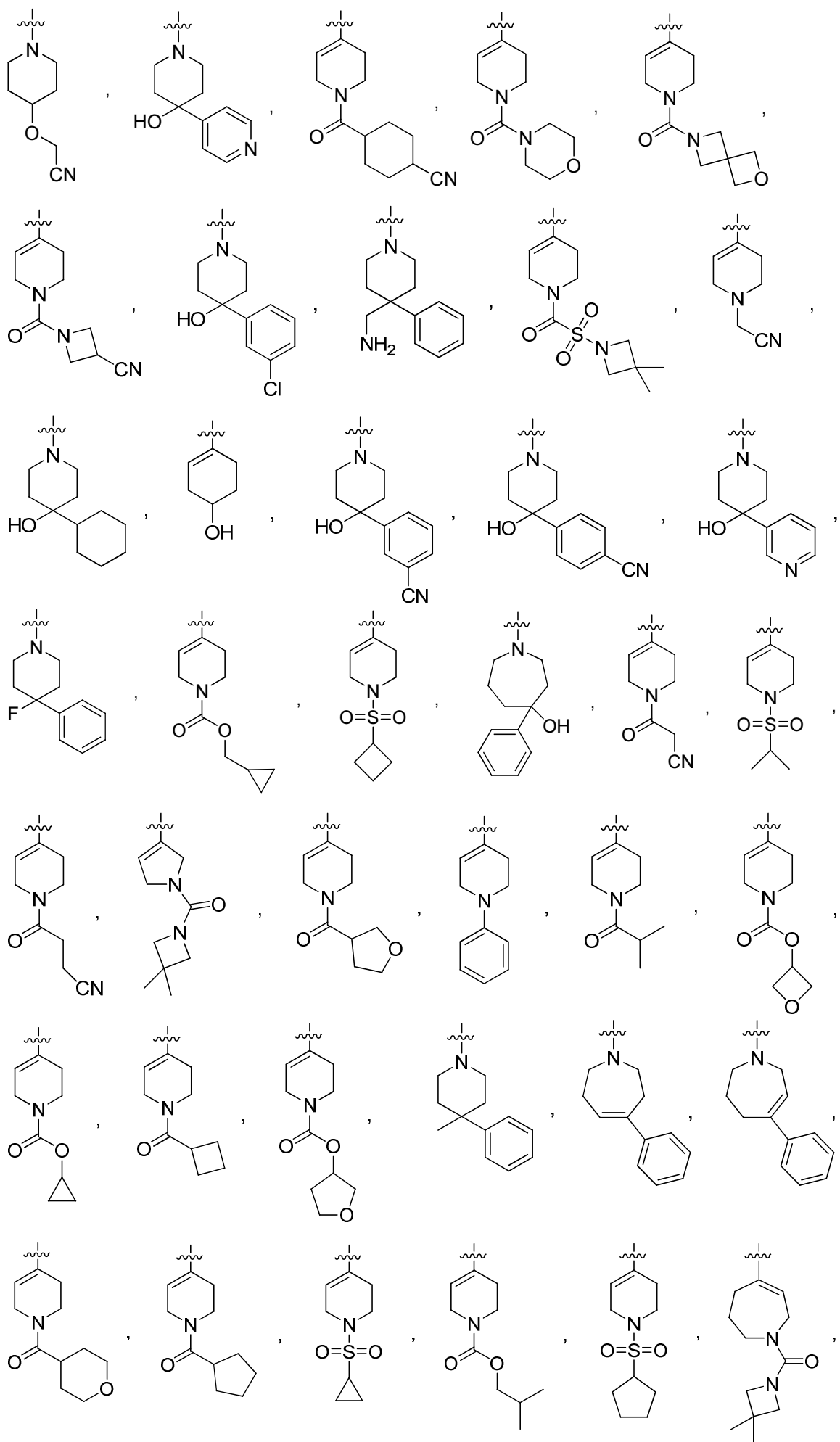
y estereoisómeros del mismo.

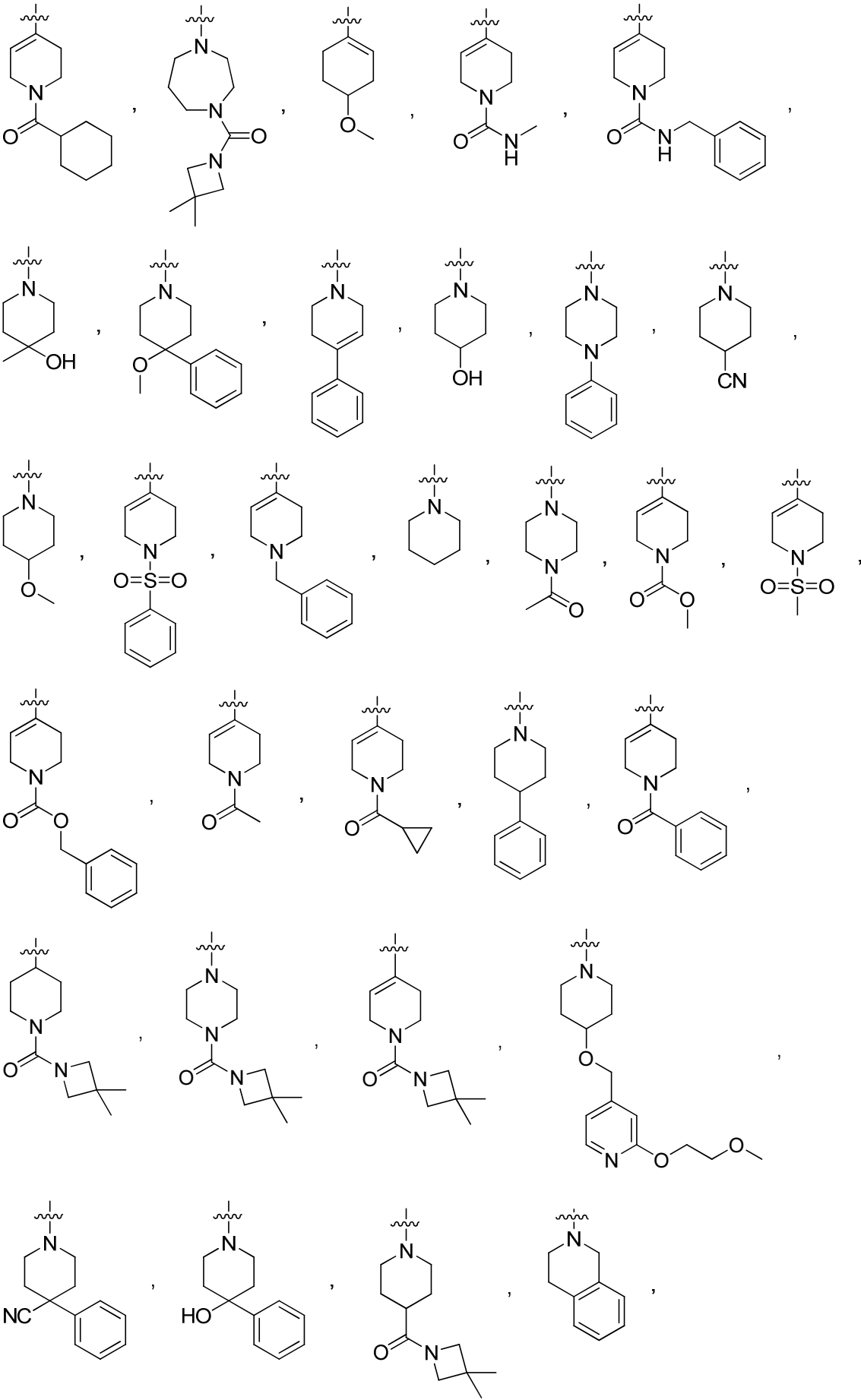
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^{1a} se selecciona entre los restos que se muestran en la Tabla I o Tabla II, o estereoisómeros del mismo. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^{1a} no es hidrógeno.

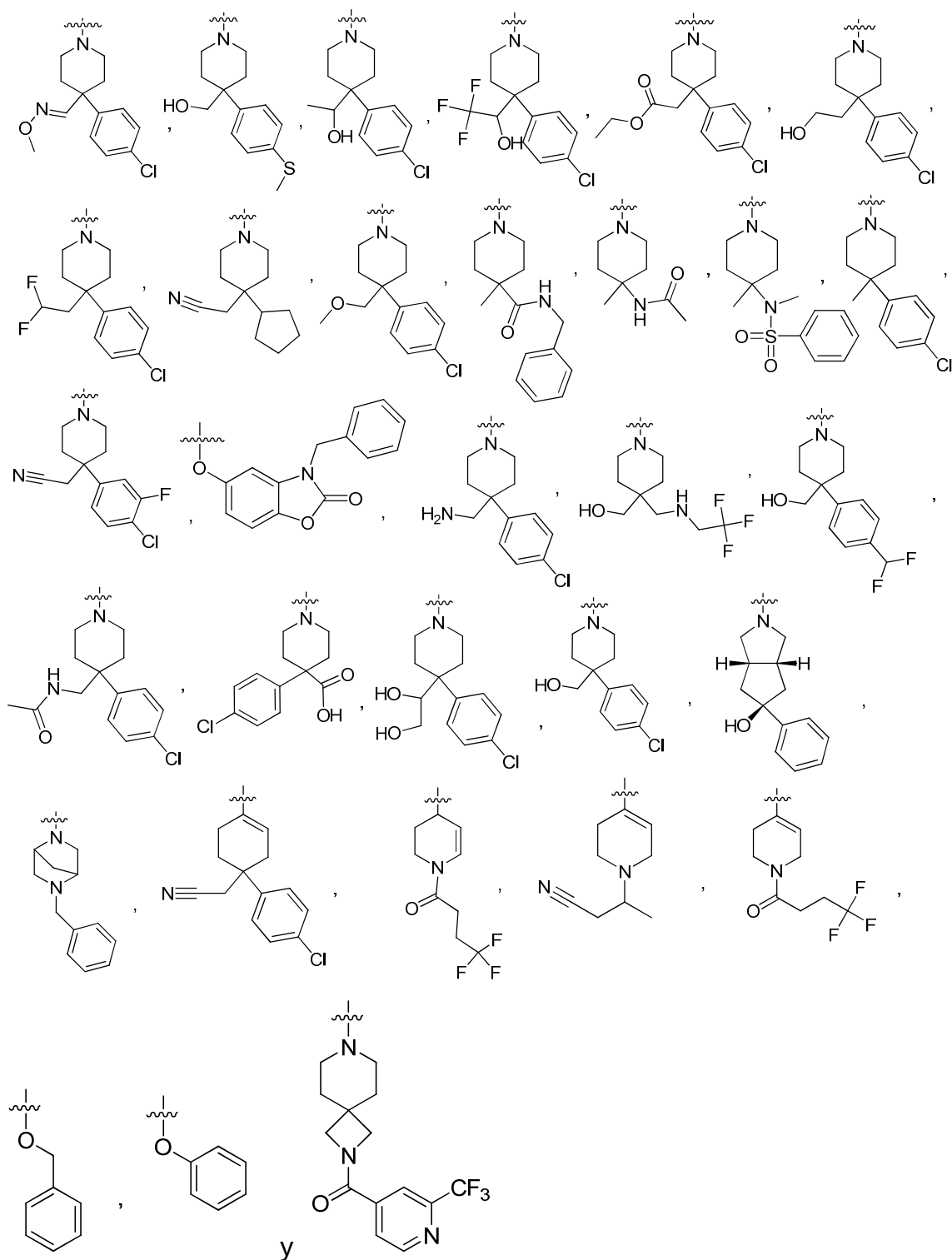
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^2 se selecciona entre los siguientes:











y estereoisómeros del mismo.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^{1b} es hidrógeno o CH_3 .

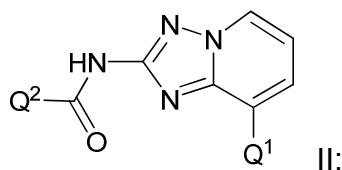
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, p es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, p es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal

como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F y Cl. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , F y Cl. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, ninguno de R^3 , R^4 ni R^5 son OCH_3 .

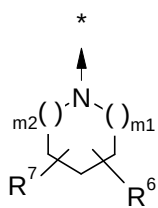
En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, X no es O.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula II:

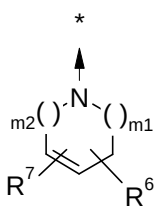


y estereoisómeros y sales del mismo, en la que:

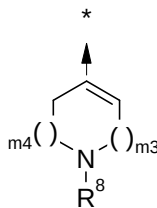
Q^1 es un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-11 miembros) que contiene al menos 1 nitrógeno, seleccionado entre los grupos (a) – (e), o un anillo cicloalquenilo C_5 - C_8 (f), o un grupo $-O-(CR^xR^y)_q-Ar^2$ (g) en el que R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , q es de 0 a 3 y Ar^2 es arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-11 miembros opcionalmente sustituido:



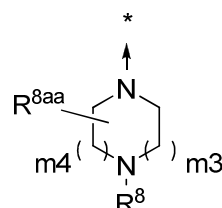
(a)



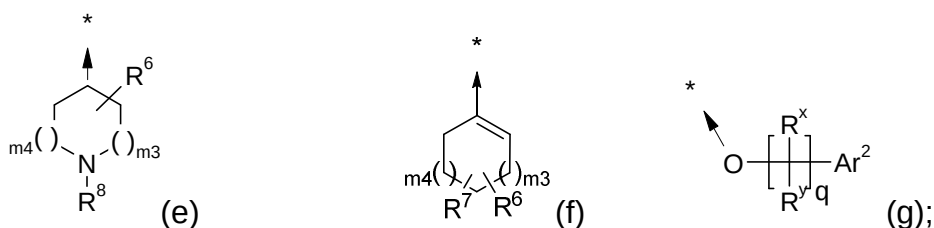
(b)



(c)



(d)



R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, CN, fenilo, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)NR^aC(O)(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)C(O)R^{8a}, (alquilen C₀-C₆)C(O)OR^{8a}, alcoxi C₁-C₆, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -O-(alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, y -O-(heterociclilo de 3-11 miembros) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); en los que dicho alquilo, alquilen, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido,

o R₆ y R₇ forman juntos un fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R⁸ es alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)fenilo, -C(O)NR^aR^b, SO₂NR^aR^b, C(O)OR^{8a} o C(O)R^{8a}, en los que dicho alquilo, alquilen y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido;

R^{8a} es alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)fenilo, o (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^{8aa} es H; o

o R⁸ y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

R^9 , independientemente cada vez que aparece, es OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)fenilo, (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), (alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b, (alquilen C_0-C_6)NR^aR^b, o C(O)(alquilo C_1-C_6), en los que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^a y R^b son independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , o (alquilen C_0-C_6)fenilo, y en el que una o más unidades de alquilen de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con $-O-$, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S);

m^1 , m^2 , m^3 y m^4 son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

Q^2 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , F, Cl, Br, I, OH, SH, NH_2 , CN o N_3 .

En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (a). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (b). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (c). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (d). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (e). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (f). En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (g). En determinadas realizaciones, Q^1 es un anillo ciclopropilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , F, Cl, Br, I, OH, CN, OCF_3 y N_3 . En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo ciclopropilo. En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo ciclobutano. En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo ciclopentilo. En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo ciclohexilo. En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo cicloheptilo. En determinadas realizaciones, Q^2 es un grupo ciclooctilo. En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (a) y Q^2 es un grupo cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir. En determinadas realizaciones, Q^1 es el anillo (a) y Q^2 es un grupo ciclopropilo sin sustituir.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 y R^7 están acoplados al anillo en el mismo átomo de carbono. En algunas realizaciones de un compuesto de

la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; OH; CN; fenilo; fenilo sustituido con halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 sustituido con OH o CN; (alquilen C_0-C_6)-cicloalquilo C_3-C_8 ; (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), tal como piperidinilo; (alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b; (alquilen C_0-C_6)NR^aC(O)(alquilo C_1-C_6); (alquilen C_0-C_6)C(O)R^{8a}; (alquilen C_0-C_6)C(O)OR^{8a}; alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 sustituido con CN; -O-(cicloalquilo C_3-C_6), -O-(alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b, y -O-(heterociclilo de 3-11 miembros) (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S).

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , y R^7 es OH, (alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b, (alquilen C_0-C_6)CN o -O-(alquil C_0-C_6)CN. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona entre (alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b, (alquilen C_0-C_6)CN, alcoxi C_1-C_6 , -O-(cicloalquilo C_3-C_6), -O-(alquilen C_0-C_6)C(O)NR^aR^b, y -O-(alquilen C_1-C_6)CN. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, R^6 y R^7 forman juntos un heterocicloalquilo de 3-11 miembros, tal como uno que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con oxo.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, o If, se seleccionan sustituyentes opcionales de R^6 y R^7 , o R^6 tomado junto con R^7 , entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 .

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id, o Ie, R^8 se selecciona entre los ejemplos de R^8 de la Tabla II. En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, tal

como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id o Ie, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alcoxi C_1-C_6 , u OH; (alquilenos C_0-C_6)fenilo, tal como (alquilenos C_0-C_1)fenilo, en el que el alquilenos está sin sustituir, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, oxo u OH; $-C(O)NR^aR^b$, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OH o CN, o R^a y R^b forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3-11 miembros, tal como uno que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , oxo, CN u OH; $SO_2NR^aR^b$, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OH o CN, o R^a y R^b forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3-11 miembros, tal como uno que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , halógeno, oxo, CN u OH; $C(O)OR^{8a}$ o $C(O)R^{8a}$, en el que R^{8a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_6 , oxo, CN u OH, o R^{8a} es un grupo cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , o R^{8a} es un heterocicloalquilo de 3-11 miembros, tal como uno que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , halógeno, oxo, CN u OH.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id o Ie, se seleccionan sustituyentes opcionales de R^8 entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_6 , NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6), y N (alquilo C_1-C_6)₂.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ic, Id o Ie, R^8 y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre $C(O)NR^aR^b$, $C(O)R^{8a}$, y $C(O)OR^{8a}$. En algunas realizaciones, R^aR^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o (alquilenos C_1-C_6)fenilo, o R^a y R^b se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos

seleccionados entre O, N y S) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, oxo, OH, CN, NH₂, NHCH₃, o N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R^{8a} se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OH, NH₂, NHCH₃, o N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OH, oxo, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, o alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig, R⁹, independientemente cada vez que aparece, es OH; halógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros (por ejemplo, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S), heterocicloalquilo de 3-11 miembros (por ejemplo, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S), NH₂, NHCH₃, o N(CH₃)₂; NH₂, NHCH₃, o N(CH₃)₂; (alquilen C₀-C₆)-cicloalquilo C₃-C₈ en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, oxo o NR^aR^b; (alquilen C₀-C₆)-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆, o NR^aR^b; (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C₁-C₆, C(O)alquilo C₁-C₆, NR^aR^b o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b; (alquilen C₀-C₆)NR^aR^b; o C(O)(alquilo C₁-C₆); en el que, a menos que se especifique lo contrario, R^a y R^b son independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)-cicloalquilo C₃-C₈, o (alquilen C₀-C₆)-fenilo, y en el que una o más unidades de alquilen de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con -O-, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y en el que dichos sustituyentes opcionales de dicho grupo heterociclilo de 3-11 miembros se seleccionan entre CN, halógeno, OH, C(O)CH₃, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-

C₆ o halógeno, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, oxo, o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R^a y R^b se seleccionan entre NH₂, NHCH₃, y N(CH₃)₂.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig, un sustituyente opcional de R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en NH₂, NHCH₃, y N(CH₃)₂, o R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y en el que dichos sustituyentes opcionales de dicho grupo heterociclilo de 3-11 miembros se seleccionan entre CN, halógeno, OH, C(O)(alquilo C₁-C₆) (por ejemplo, C(O)CH₃), heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o halógeno, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, oxo, OH o alcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, R^a y R^b, independientemente cada vez que aparece, se seleccionan entre el grupo que consiste NH₂, NHCH₃, y N(CH₃)₂, o R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y en el que dichos sustituyentes opcionales de dicho grupo heterociclilo de 3-11 miembros se seleccionan entre CN, halógeno, OH, C(O)(alquilo C₁-C₆) (por ejemplo, C(O)CH₃), heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN o alquilo C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, oxo, OH o alcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 0 y p es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 0 y p es 0-6. En algunas realizaciones de un

compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 0 y p es 1-6. En algunas realizaciones, de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 1 y p es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 1 y p es 0-6. En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, n es 1 y p es 1-6.

En algunas realizaciones de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o II, Ar² es fenilo sin sustituir. En algunas realizaciones en un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I o II, Ar² es fenilo sin sustituir, q es 0 o 1, y R^x y R^y son cada uno independientemente hidrógeno.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Ia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Ib. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Ic. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Id. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Ie. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula If. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye un compuesto de Fórmula Ig. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 0 o I excluye dos o más compuestos de Fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig.

En cualquier compuesto de la presente invención, incluyendo un compuesto de Fórmula 0 o I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, o Ig, cualquier sustituyente indicado como "opcionalmente sustituido", tal como porciones de R², R⁶, R⁷, R⁶ junto con R⁷, R⁸, R^{8 a}, R⁸ junto con R^{8aa}, o R⁹, puede estar opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno; oxo; CN; NO; N₃; -OR'; perfluoro alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir (por ejemplo, fenilo); arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o

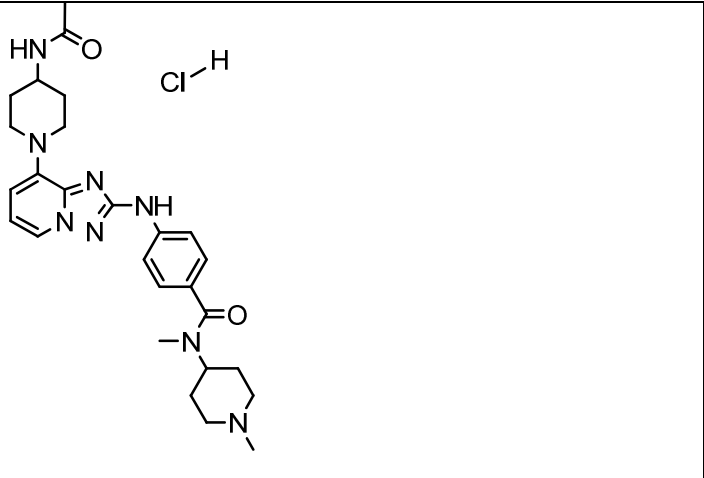
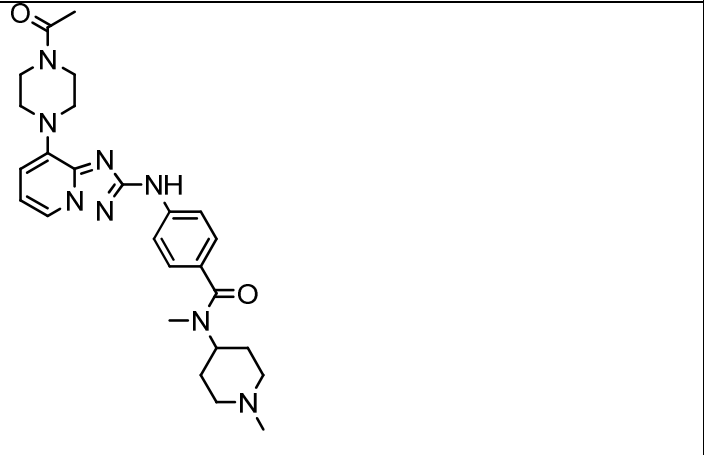
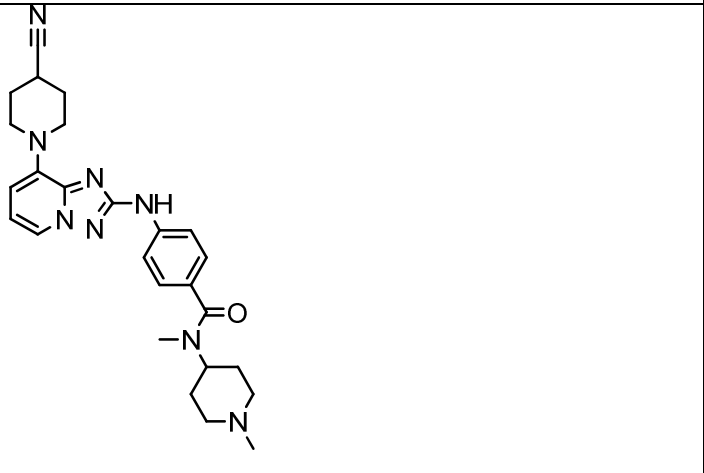
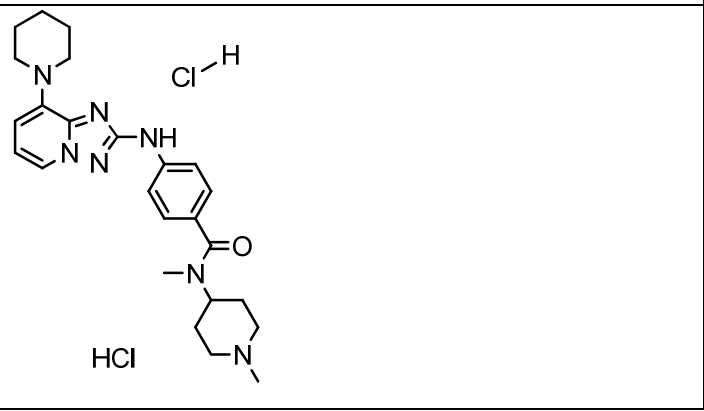
heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R'R"; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO₂R'; -CONR'R"; -OC(O)NR'R"; -NR"C(O)R'; -NR"C(O)NR'R"; -NR"C(O)₂R'; -S(O)₂R'; -S(O)₂NR'R"; -NR'S(O)₂R"; -NR"S(O)₂NR'R"; amidinilo; guanidinilo; -(CH₂)₁₋₄-OR'; -(CH₂)₁₋₄-NR'R"; -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R'R"; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R'; y -(CH₂)₁₋₄-CONR'R", o combinaciones de los mismos, en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', cada uno de R" y R'" se refiere independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sin sustituir; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; heteroalquilo C₁-C₆ sin sustituir; heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; arilo C₆-C₁₀ sin sustituir; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3-11 miembros sin sustituir (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3-11 miembros (por ejemplo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4-11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R". Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros en el que un átomo de anillo está opcionalmente sustituido con N, O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R".

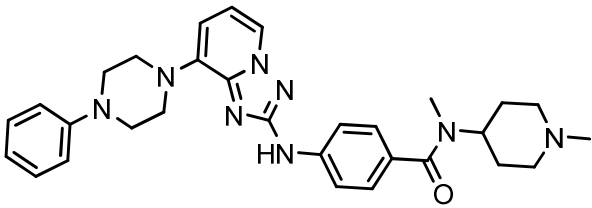
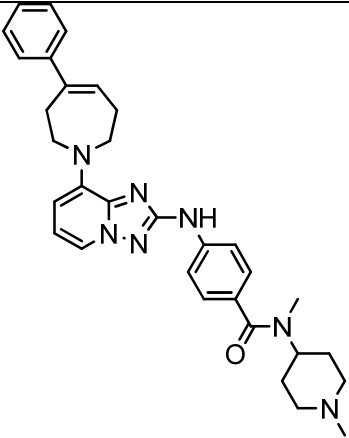
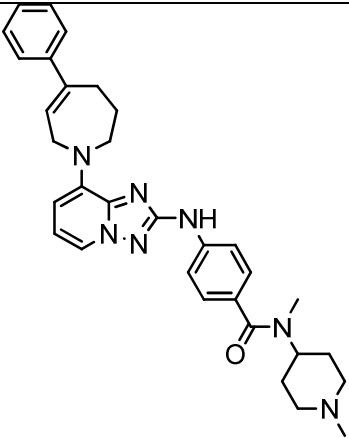
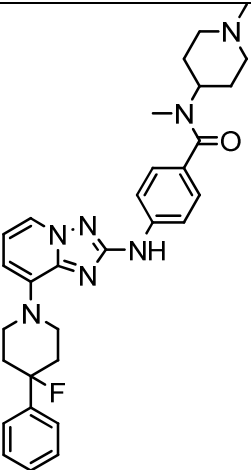
También se proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 y 3-1, o cualquier combinación de los mismos. Véase la Tabla A. Aunque pueden mostrarse sales específicas en la Tabla A, debe entenderse que se contemplan otras sales, tal como se describe en el presente documento. En caso de existir cualquier discrepancia entre la estructura del Ejemplo en la Tabla A y un Ejemplo de la Tabla I o II, prevalece la estructura de la Tabla A.

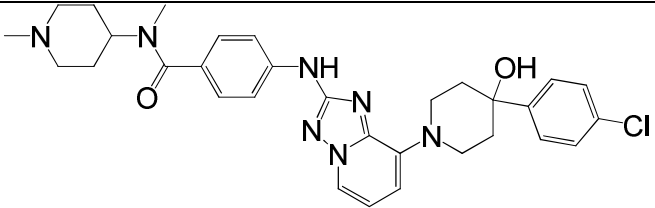
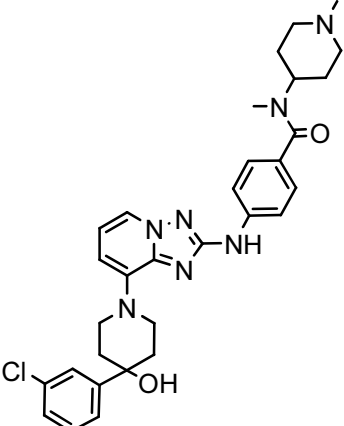
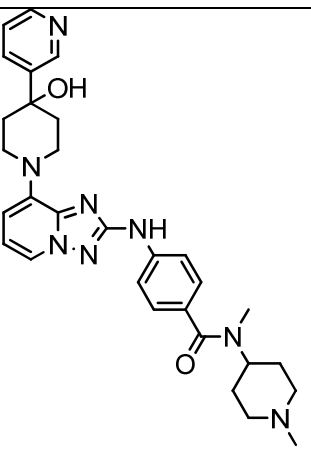
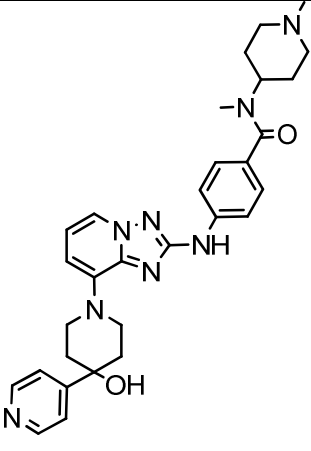
Tabla A: Compuestos ejemplares de la presente invención

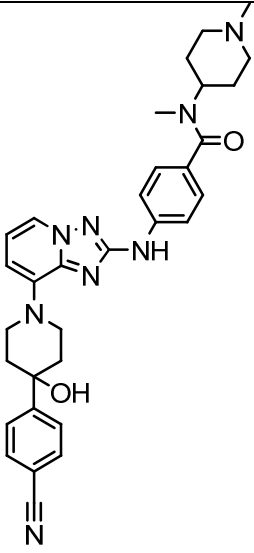
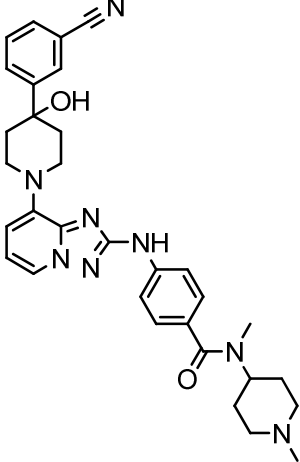
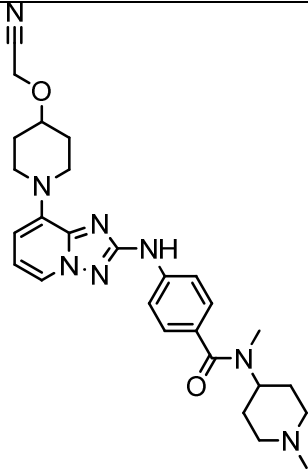
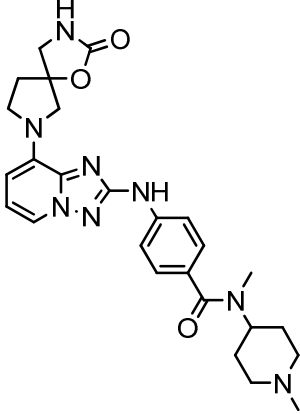
Ej.	Estructura	Nombre
1-1		N-metil-4-[[[8-(4-metil-4-fenil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
1-2		4-[[[8-(4-ciclohexil-4-hidroxi-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-3		4-[[[8-(4-hidroxi-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
1-4		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[[8-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

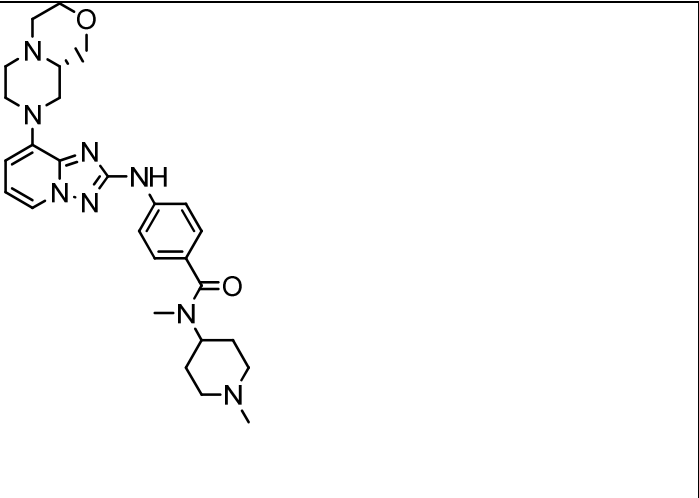
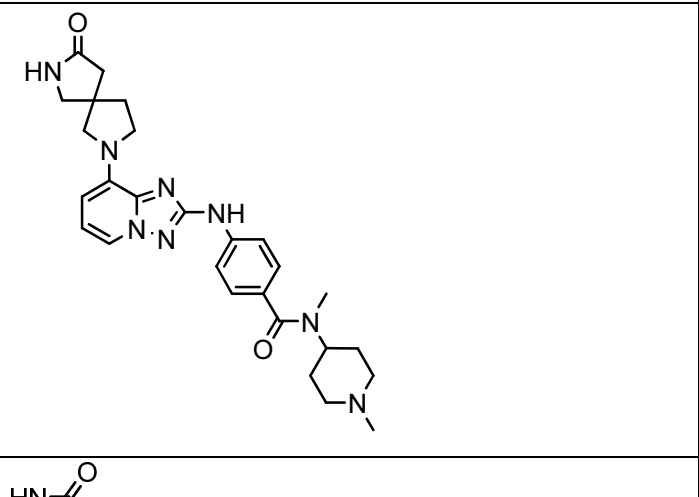
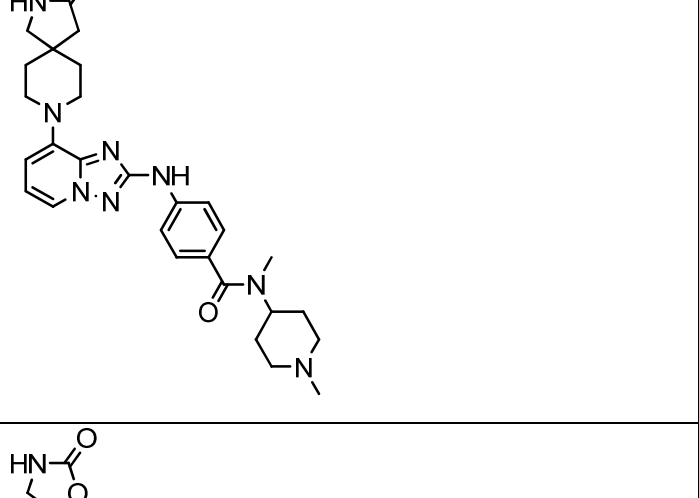
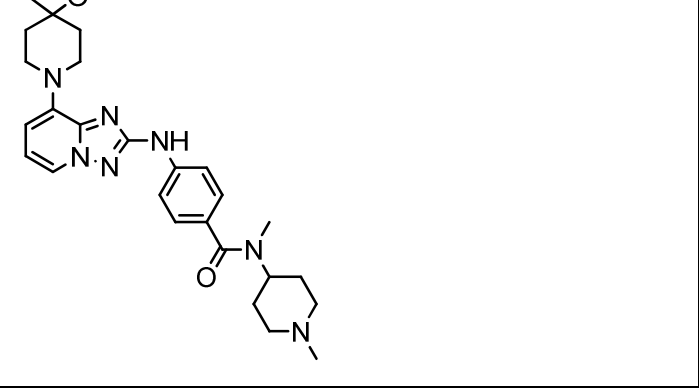
1-5		4-[[8-(4-metoxi-4-fenil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
1-6		4-[[8-(4-hidroxi-4-metil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
1-7		4-[[8-(4-hidroxi-4-fenil-azepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-8		4-[[8-(4-metoxi-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

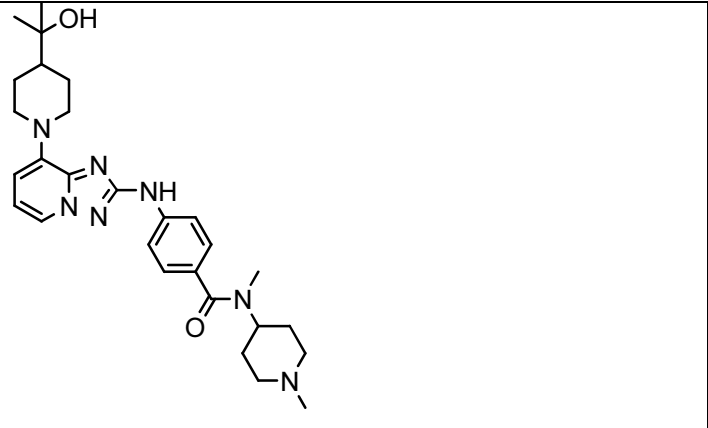
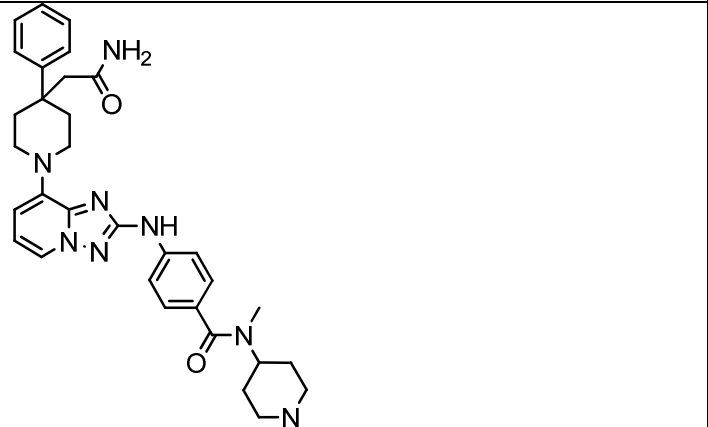
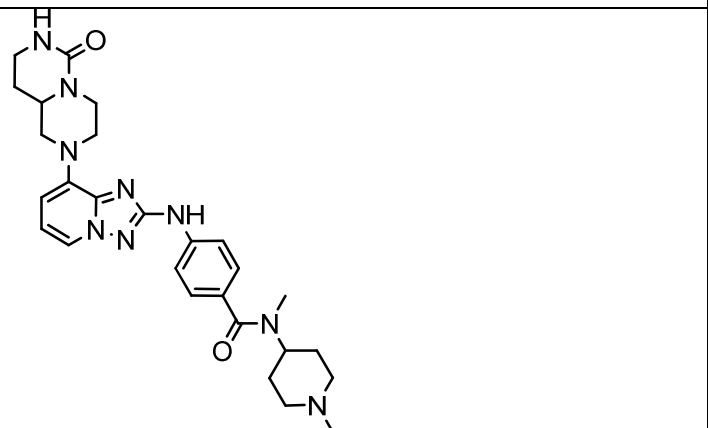
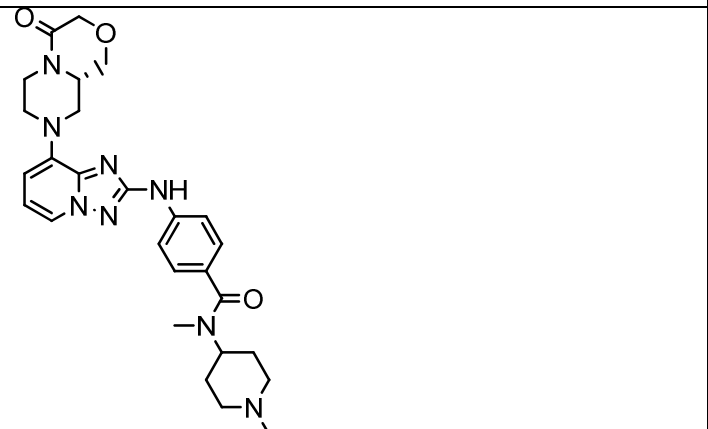
1-9		4-[[8-(4-acetamido-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
1-10		4-[[8-(4-acetilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-11		4-[[8-(4-ciano-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-12		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida; diclorhidrato

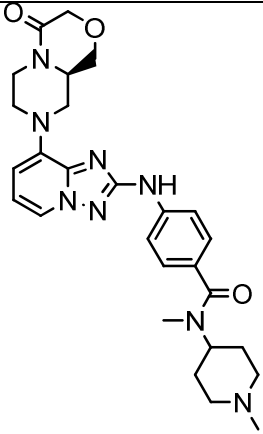
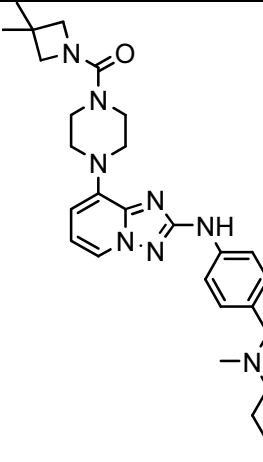
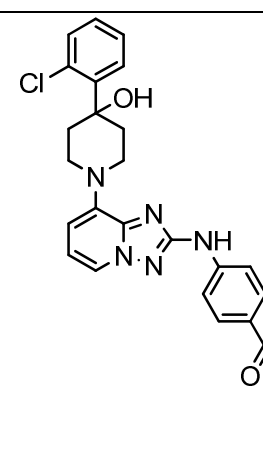
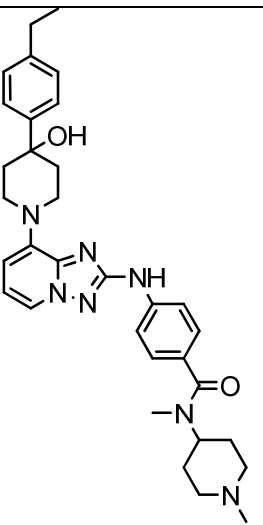
1-13		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(4-fenilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-14		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(4-fenil-2,3,6,7-tetrahidroazepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-15		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(5-fenil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-16		4-[[8-(4-fluoro-4-fenil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

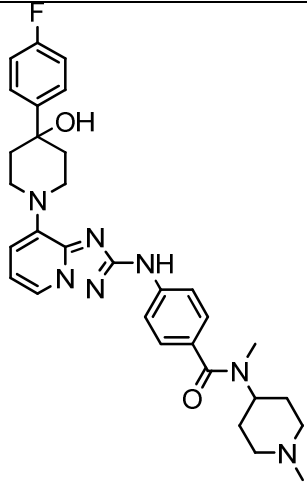
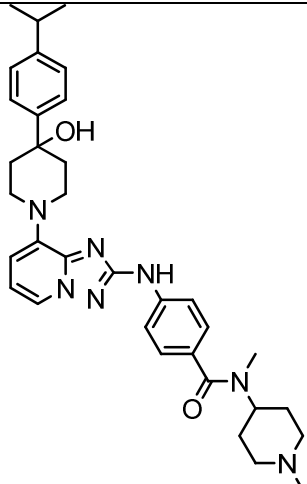
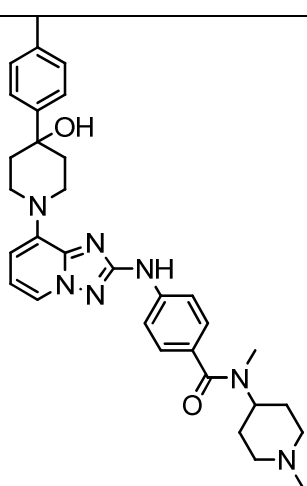
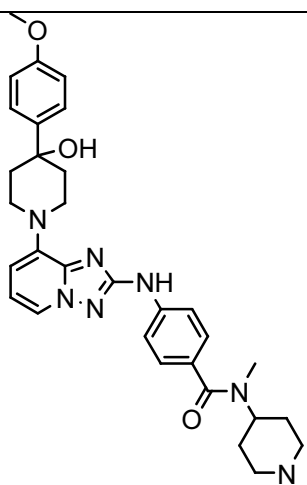
1-17		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-18		4-[[8-[4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-19		4-[[8-[4-hidroxi-4-(3-piridil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-20		4-[[8-[4-hidroxi-4-(4-piridil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

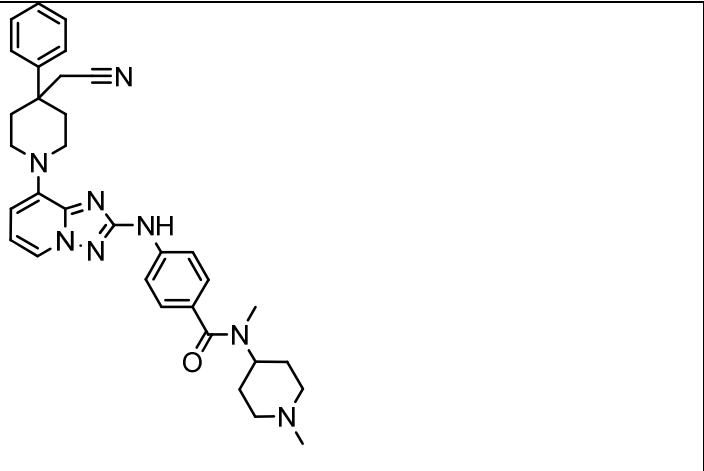
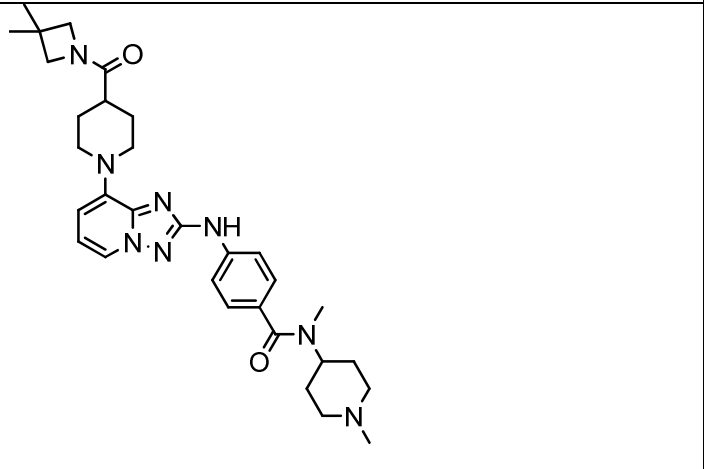
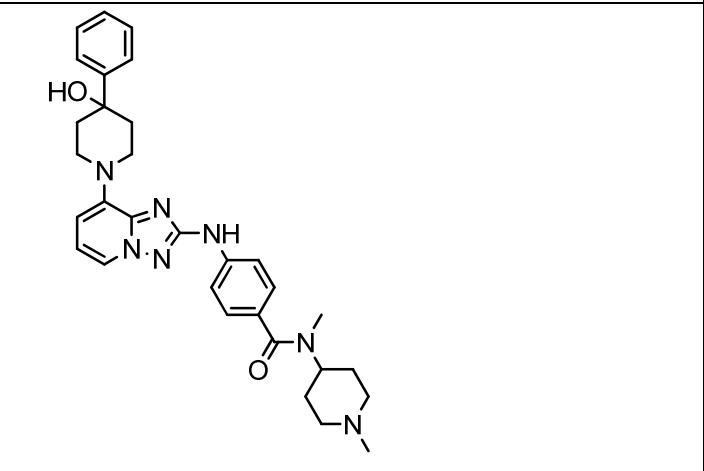
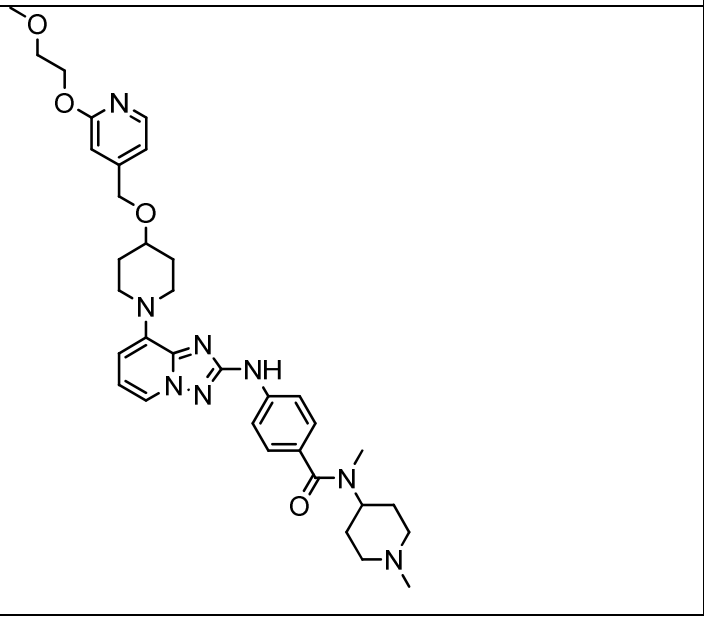
1-21		4-[[8-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-22		4-[[8-[4-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-23		4-[[8-[4-(cianometoxi)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-24		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(2-oxo-1-oxa-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

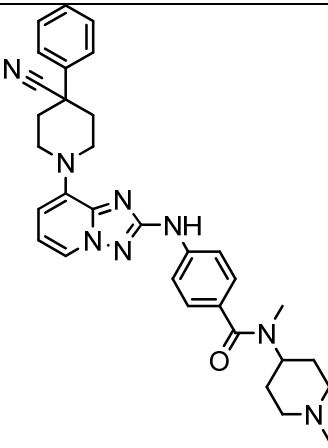
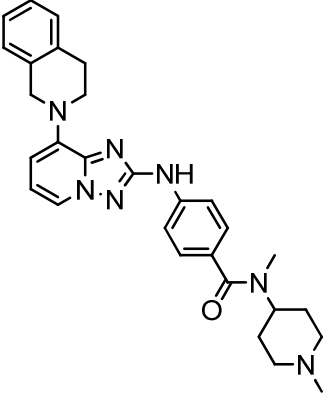
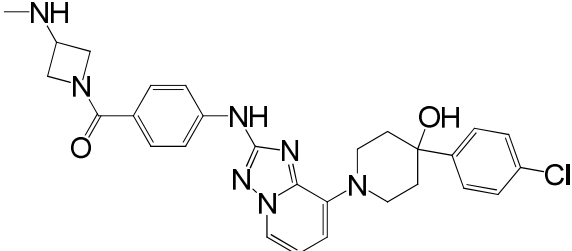
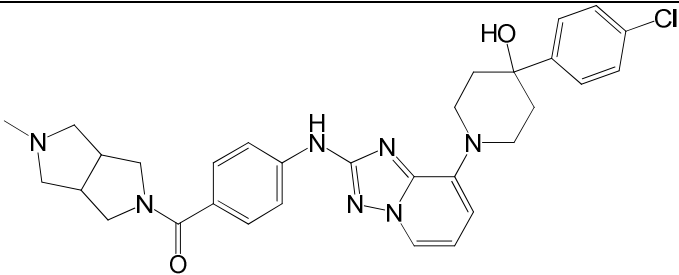
1-25		4-[[8-[(9aS)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-26		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(8-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-27		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-28		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

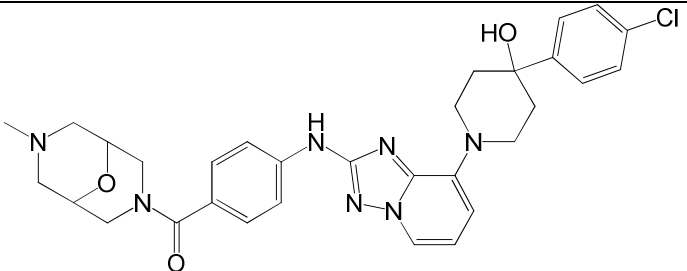
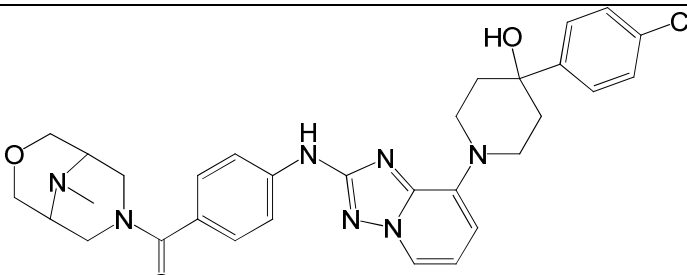
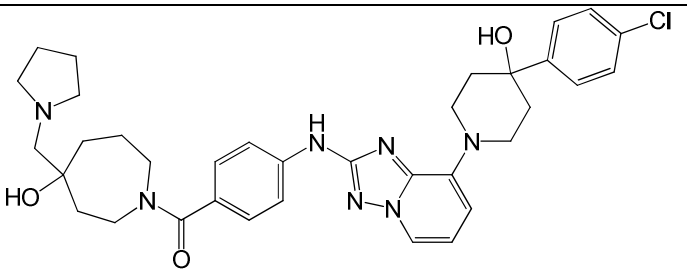
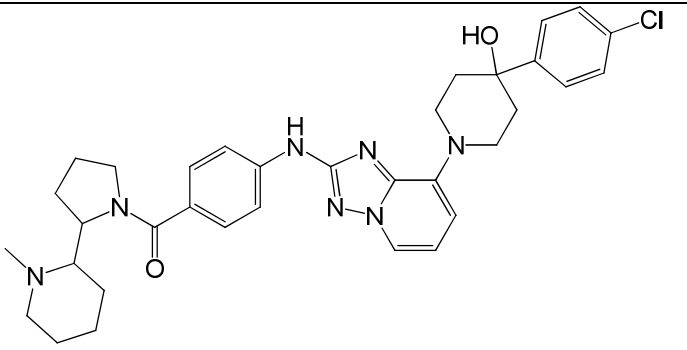
1-29		4-[[8-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-30		4-[[8-[4-(2-amino-2-oxo-etil)-4-fenil-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-31		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-32		4-[[8-[(9aS)-4-oxo-6,7,9,9a-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

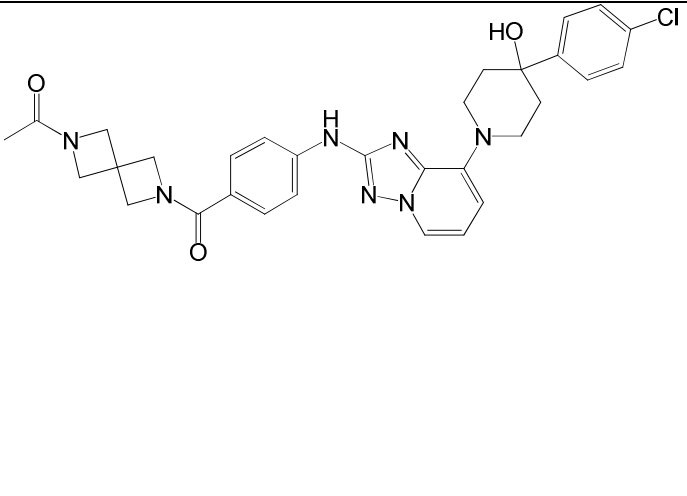
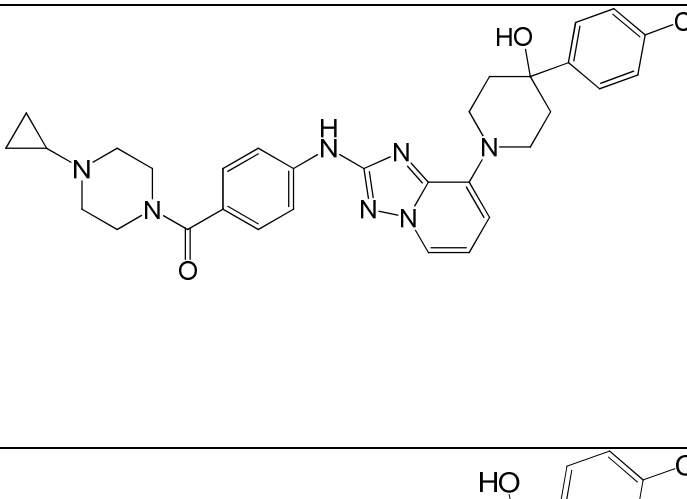
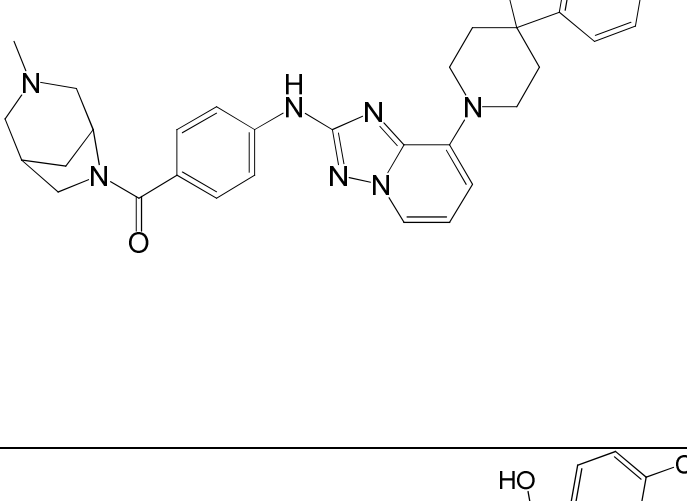
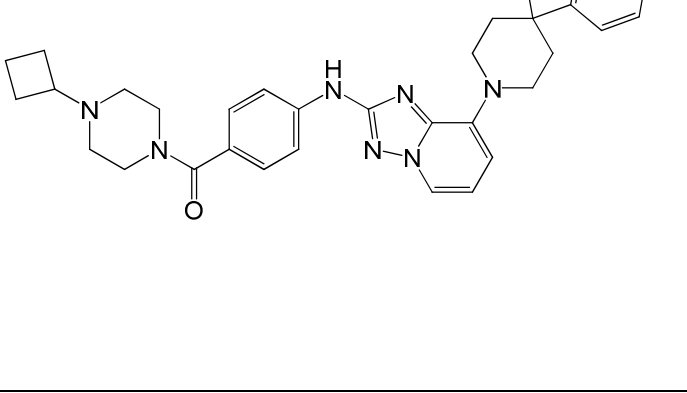
1-33		4-[[8-[(9aR)-4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-34		4-[[8-[4-(3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-35		4-[[8-[4-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-36		4-[[8-[4-(4-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

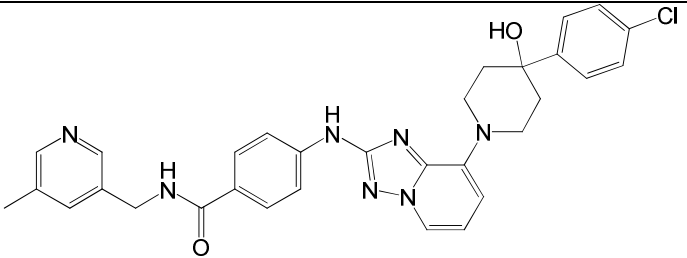
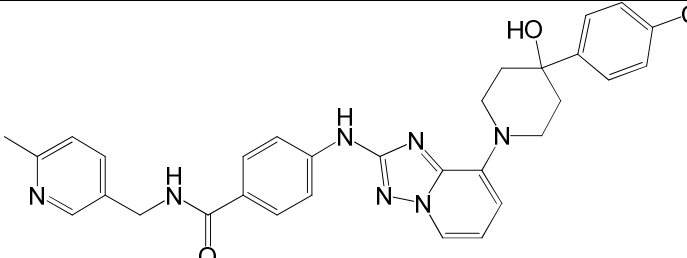
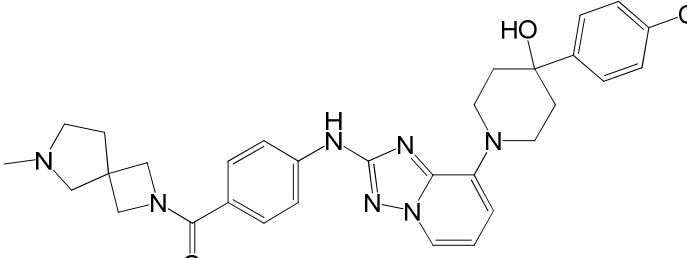
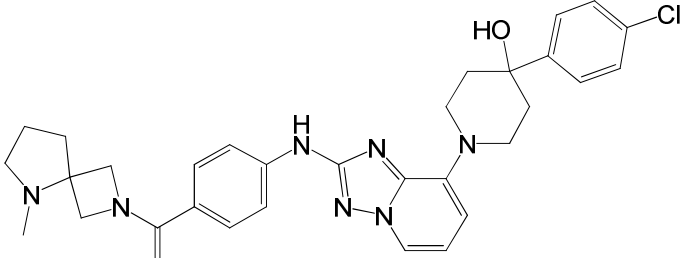
1-37		4-[[8-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-38		4-[[8-[4-(4-isopropilfenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-39		4-[[8-[4-(4-p-tolil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-40		4-[[8-[4-(4-metoxifenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

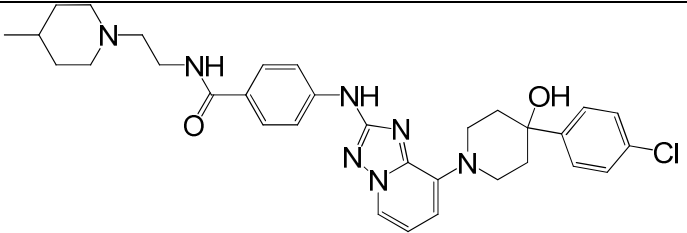
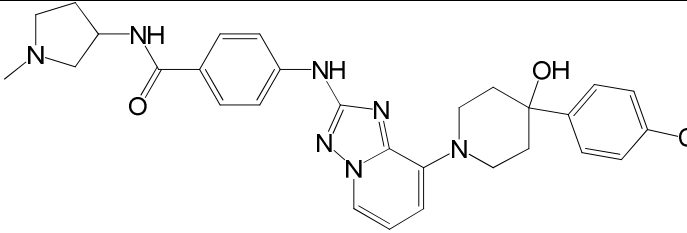
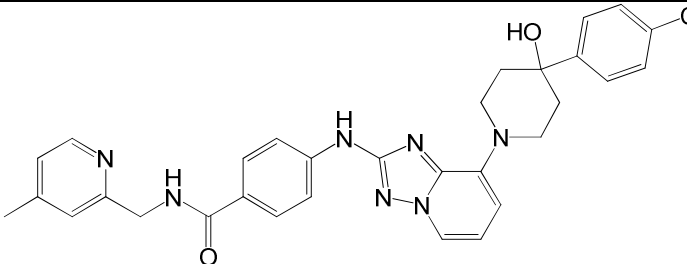
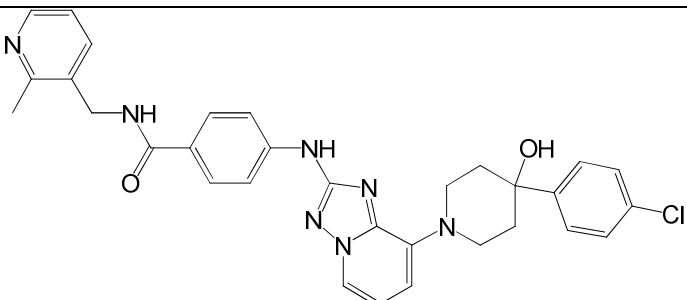
1-41		4-[[8-[4-(cianometil)-4-fenil-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-42		4-[[8-[4-(3,3-dimetilazetididin-1-carbonil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-43		4-[[8-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-44		4-[[8-[4-[[2-(2-metoxietoxi)-4-piridil]metoxi]-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

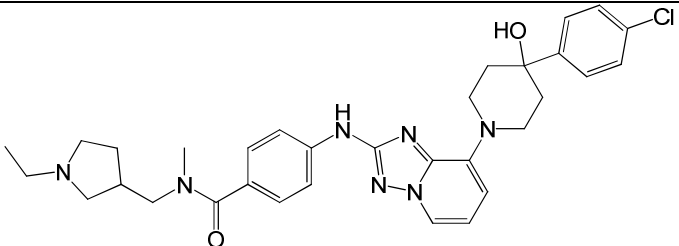
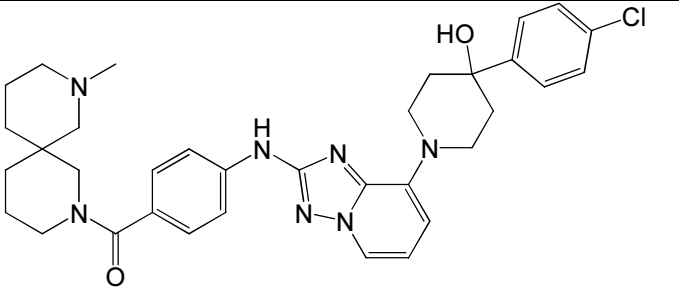
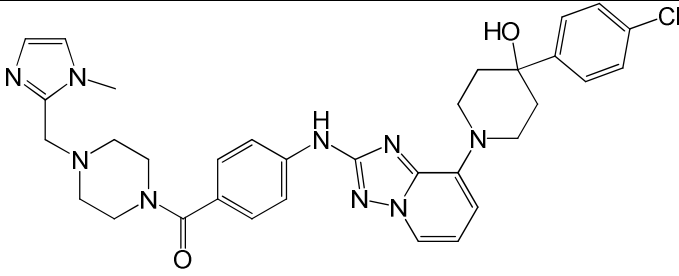
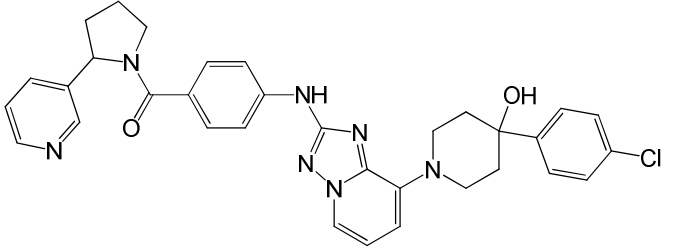
1-45		4-[[8-(4-ciano-4-fenil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-46		4-[[8-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-47		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(metilamino)azetidin-1-il]metanona
1-48		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2-metil-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona

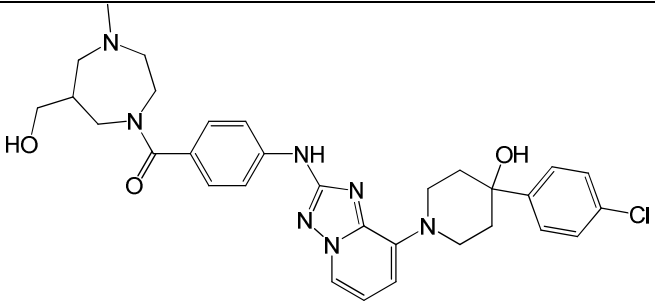
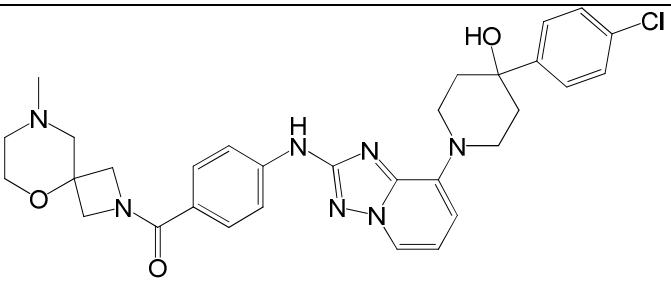
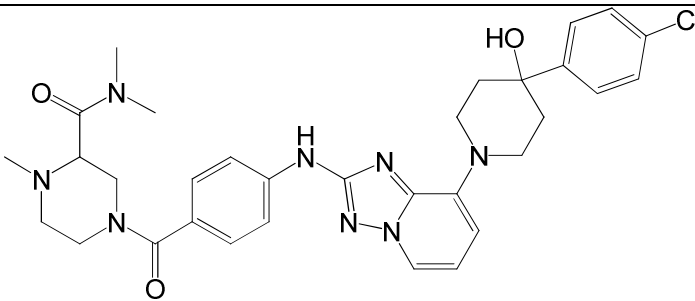
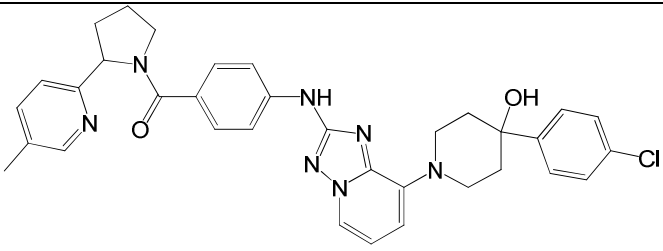
1-49		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)metanona
1-50		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicciclo[3.3.1]nonan-7-il)metanona
1-51		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)azepan-1-il]metanona
1-52		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(1-metil-2-piperidil)pirrolidin-1-il]metanona

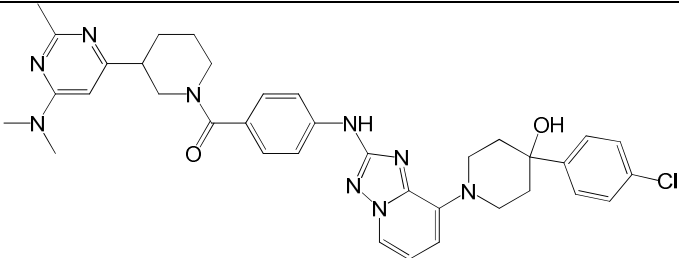
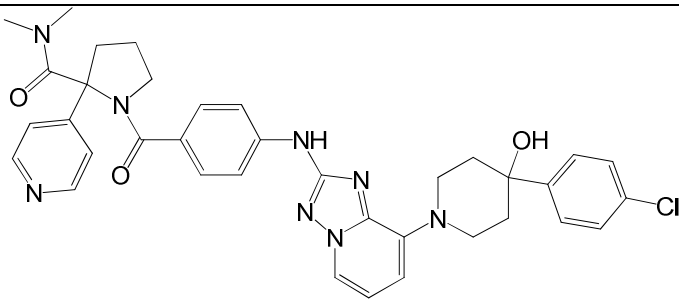
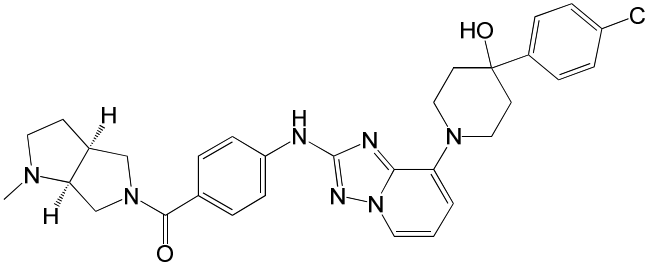
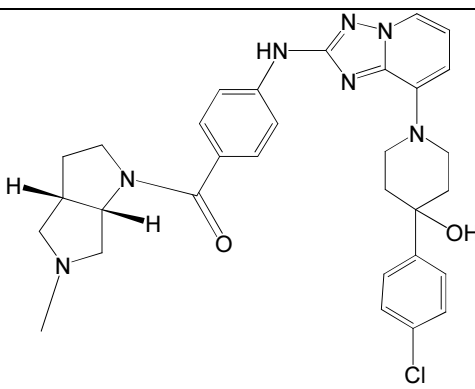
1-53		1-[2-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]etanona
1-54		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)metanona
1-55		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.2.1]oc tan-6-il)metanona
1-56		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona

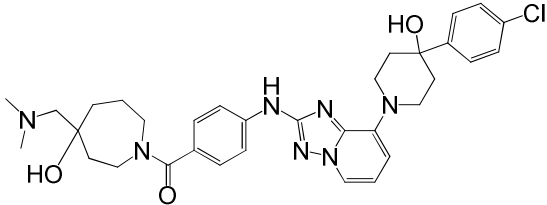
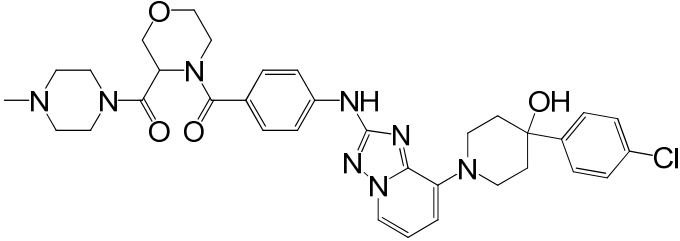
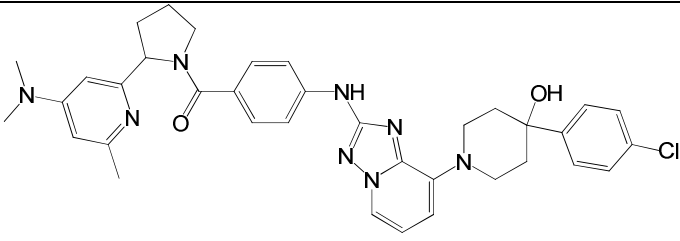
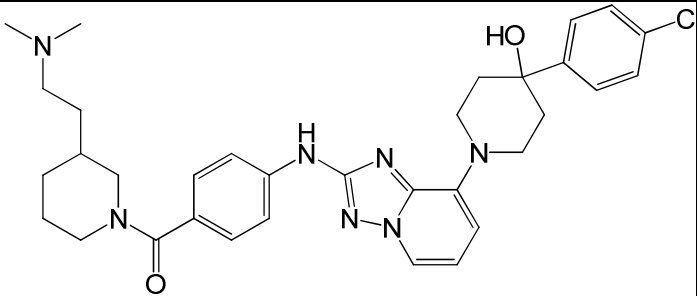
1-57		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(5-metil-3-piridil)metil]benzami da
1-58		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(6-metil-3-piridil)metil]benzami da
1-59		[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.4]octa n-2-il)metanona
1-60		[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octa n-2-il)metanona

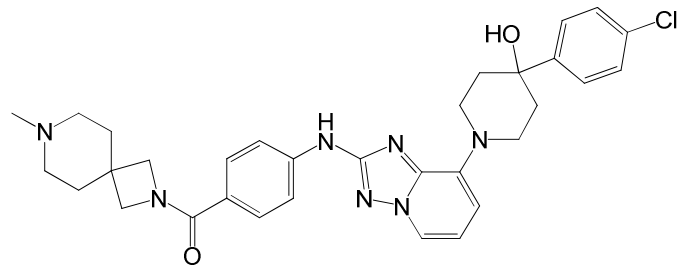
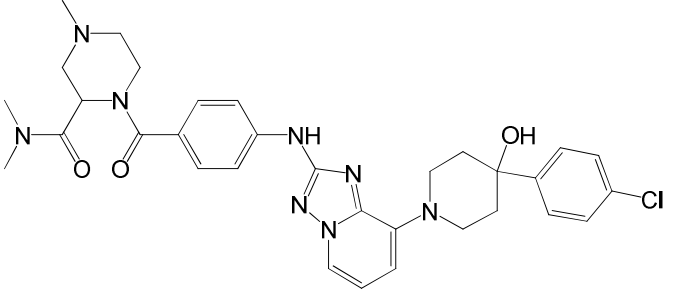
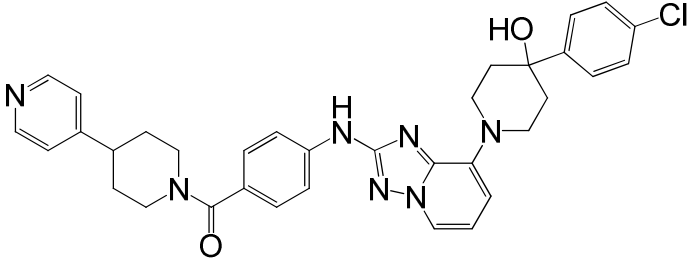
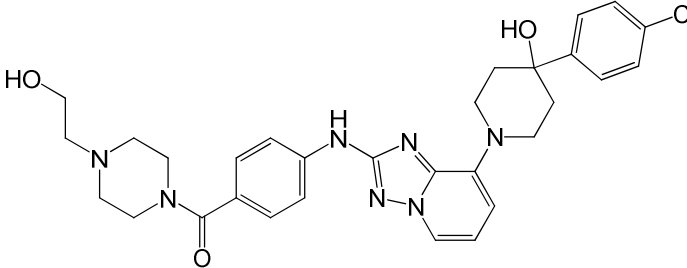
1-61		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(4-metil-1-piperidil)etil]benzami da
1-62		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida
1-63		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(4-metil-2-piridil)metil]benzami da
1-64		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]benzami da

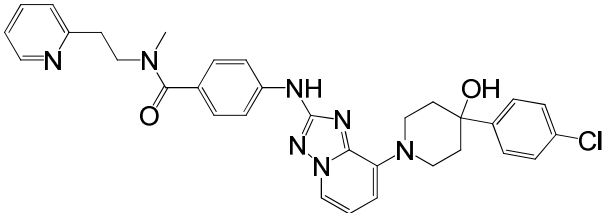
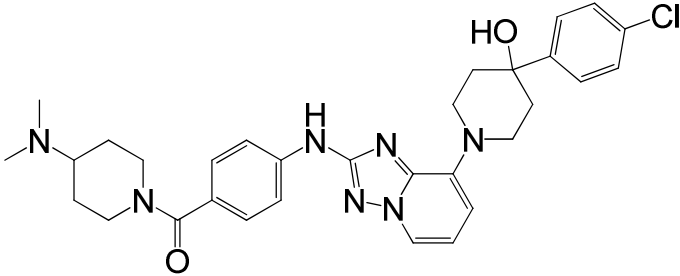
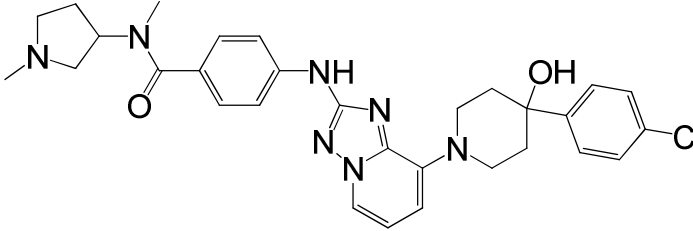
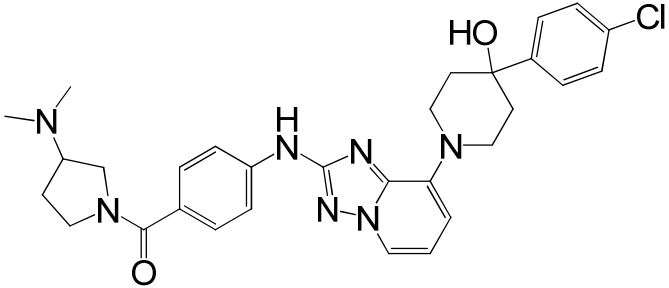
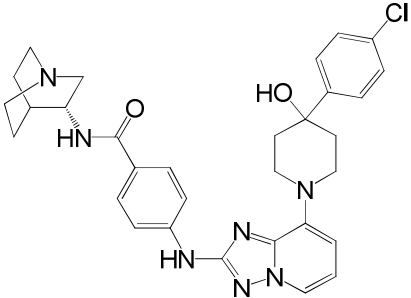
1-65		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(1-etilpirrolidin-3-il)metil]-N-metil-benzamida
1-66		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(8-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metanona
1-67		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-[(1-metilimidazol-2-il)metil]piperazin-1-il]metanona
1-68		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]metanona

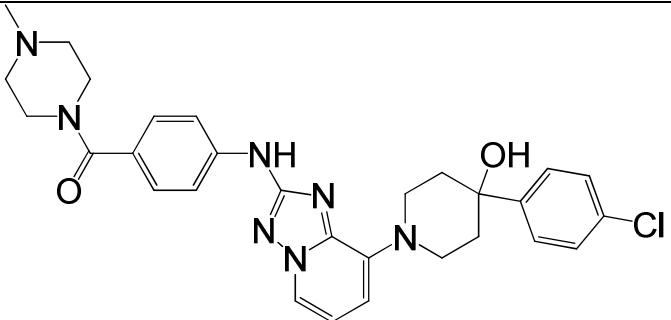
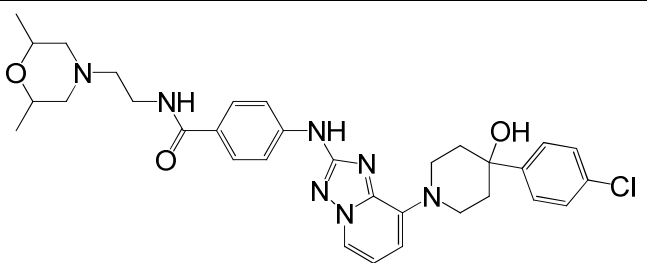
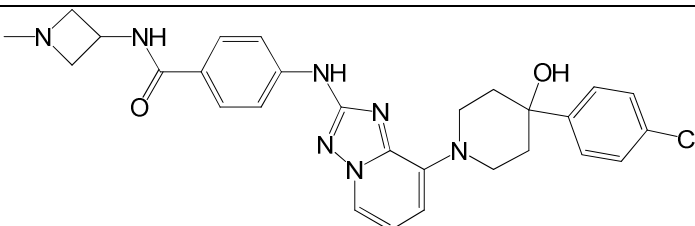
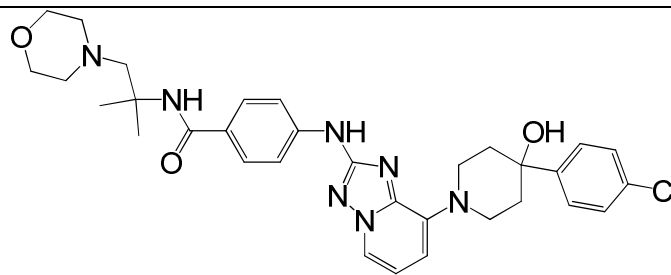
1-69		[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[6-(hidroximetil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il]metanona
1-70		[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona
1-71		4-[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,N,1-trimetil-piperazin-2-carboxamida
1-72		[4-[[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(5-metil-2-piridil)pirrolidin-1-il]metanona

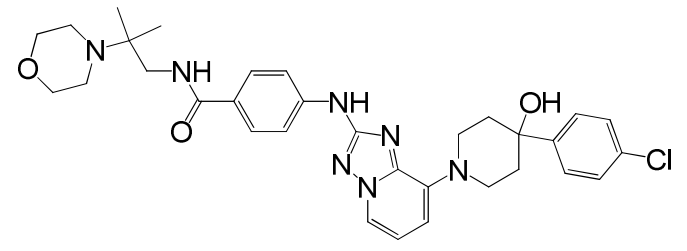
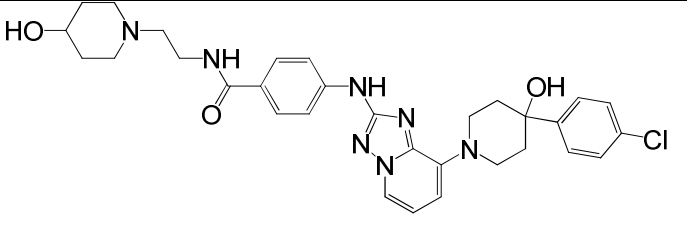
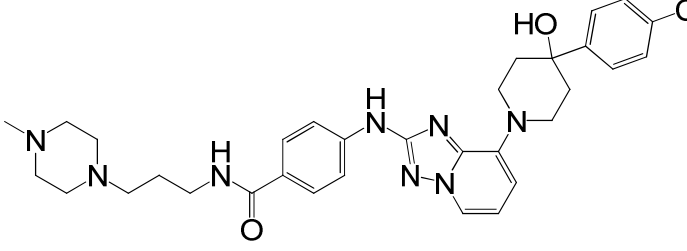
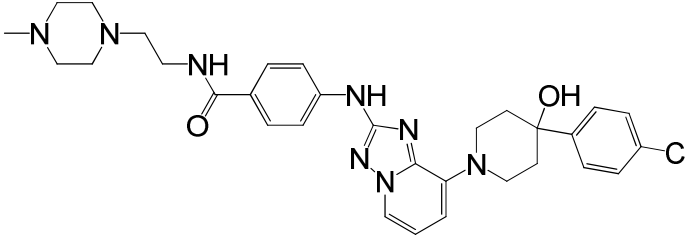
1-73		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-[6-(dimetilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-1-piperidil]metanona
1-74		1-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,N-dimetil-2-(4-piridil)pirrolidin-2-carboxamida
1-75		[(3aS,6aS)-1-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1-76		[(3aS,6aS)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona

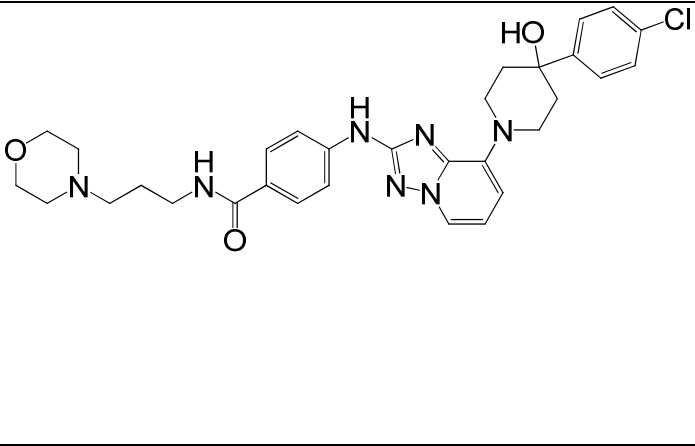
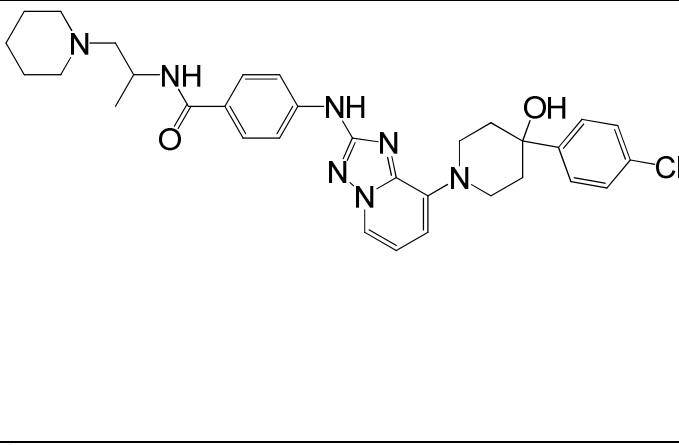
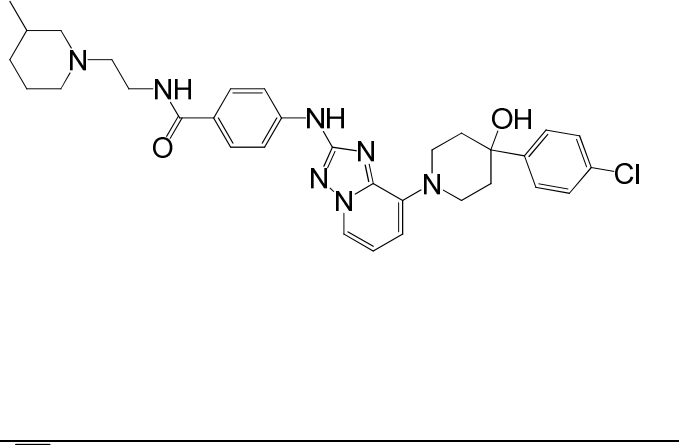
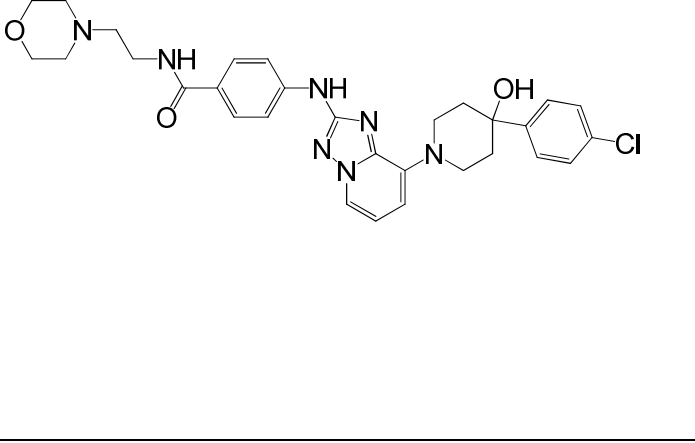
1-77		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-[(dimetilamino)metil]-4-hidroxi-azepan-1-il]metanona
1-78		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)morfolin-4-il]metanona
1-79		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-[4-(dimetilamino)-6-metil-2-piridil]pirrolidin-1-il]metanona
1-80		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperidil]metanona

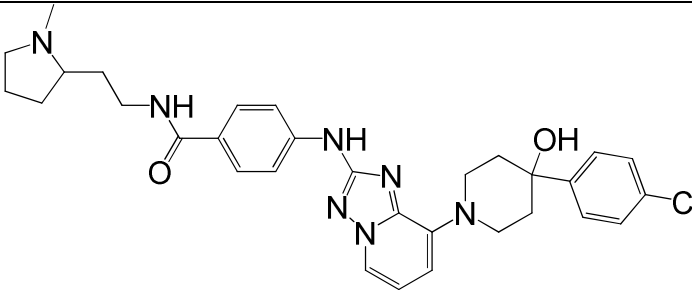
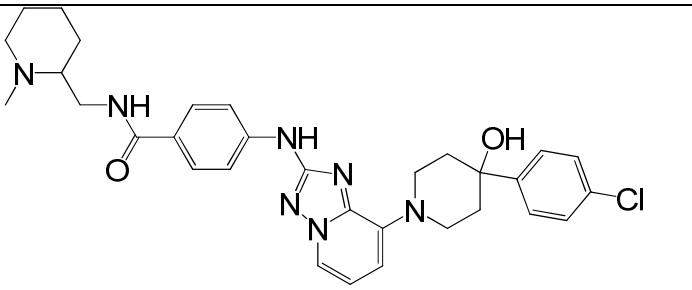
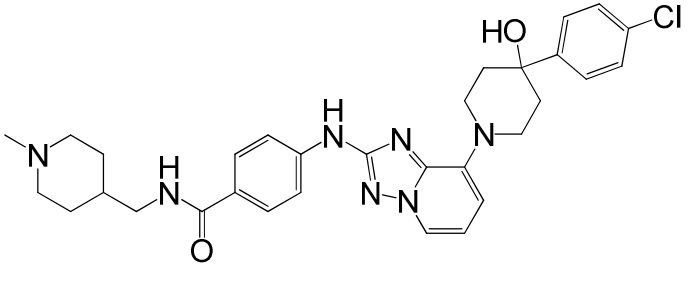
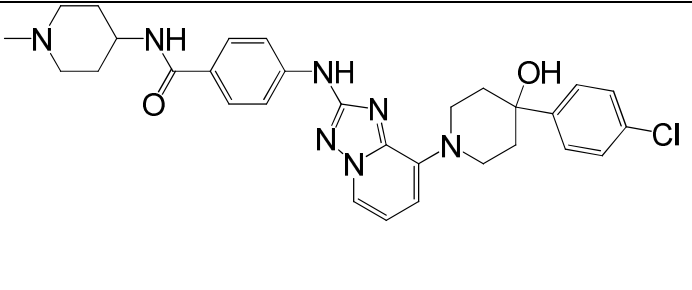
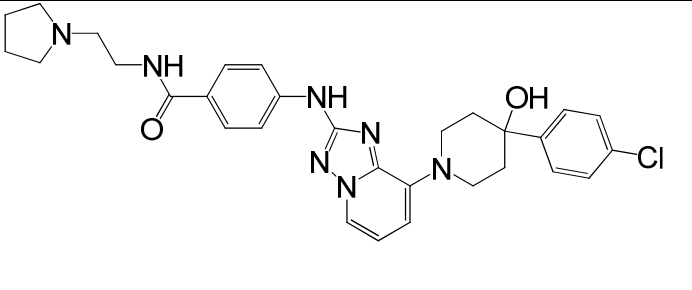
1-81		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]non an-2-il)metanona
1-82		1-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,N,4-trimetil-piperazin-2-carboxamida
1-83		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(4-piridil)-1-piperidil]metanona
1-84		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metanona

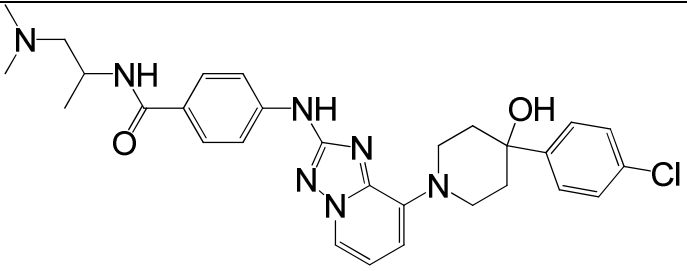
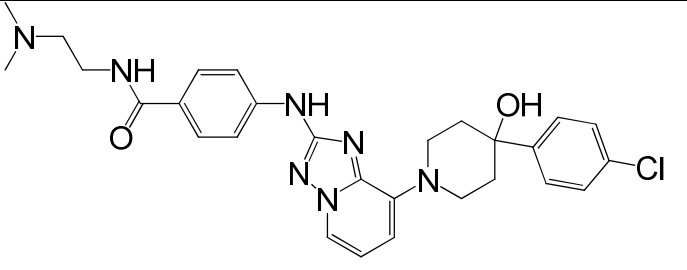
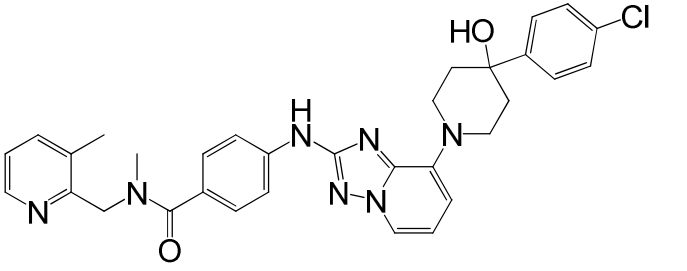
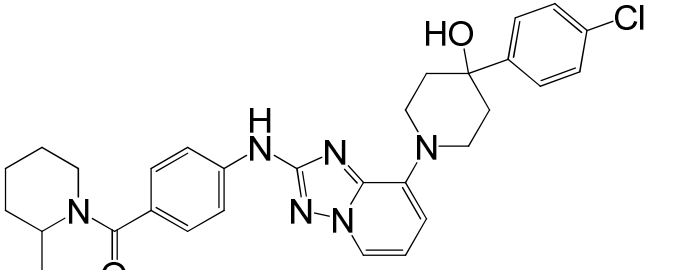
1-85		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]benzamida
1-86		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]metanona
1-87		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida
1-88		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metanona
1-89		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]benzamida

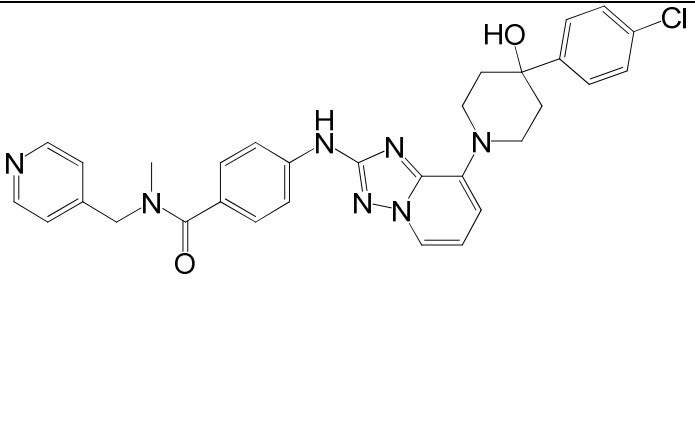
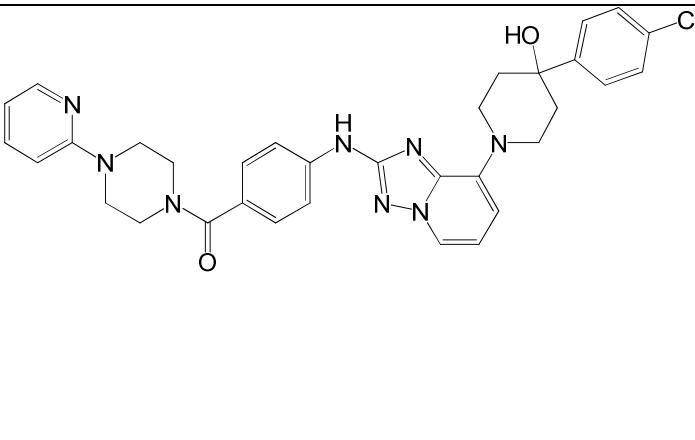
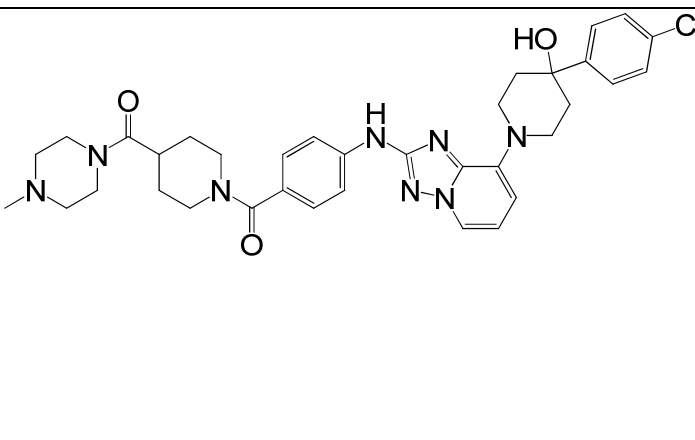
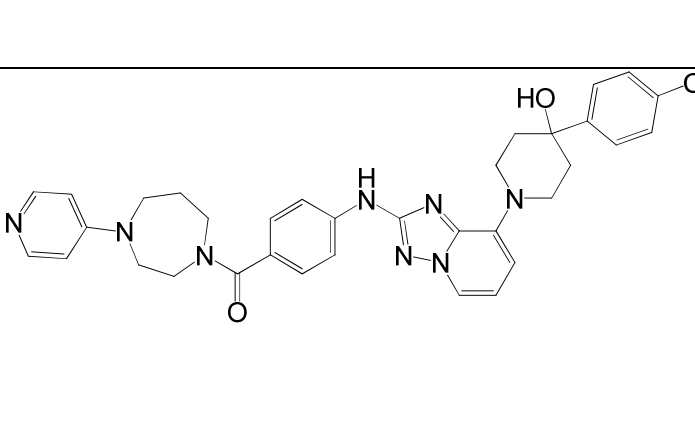
1-90		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona
1-91		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]benzamida
1-92		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida
1-93		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)benzamida

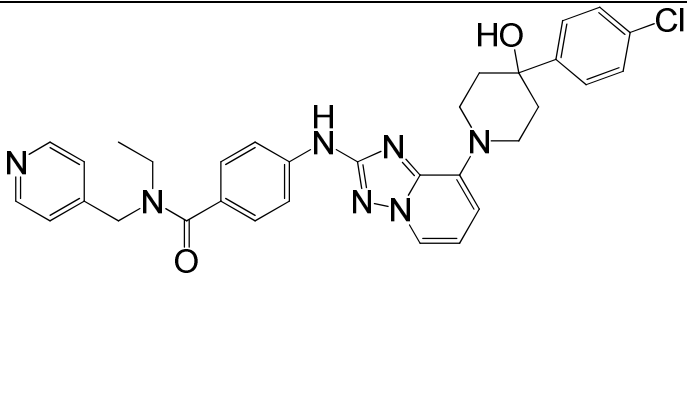
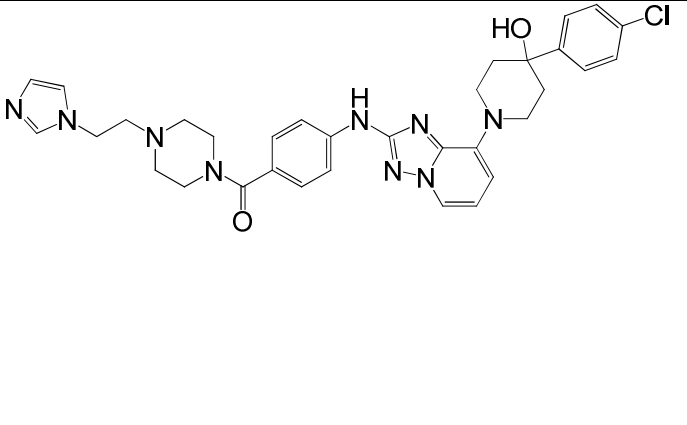
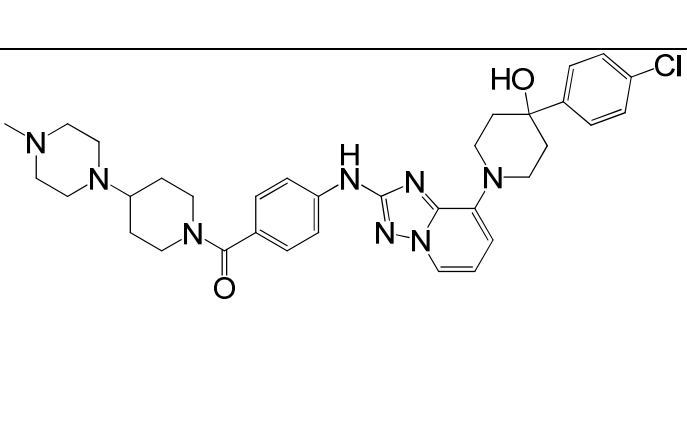
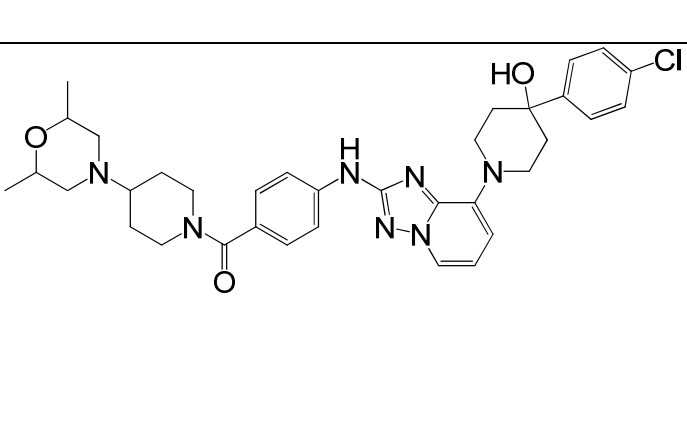
1-94		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-metil-2-morfolino-propil)benzamida
1-95		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)etil]benzamida
1-96		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamida
1-97		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida

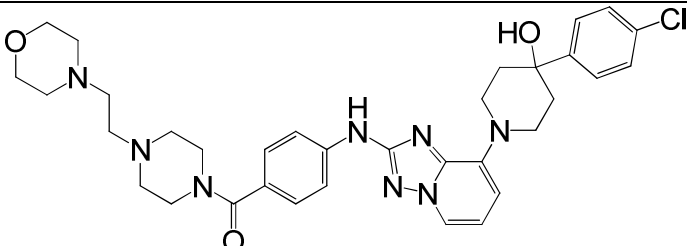
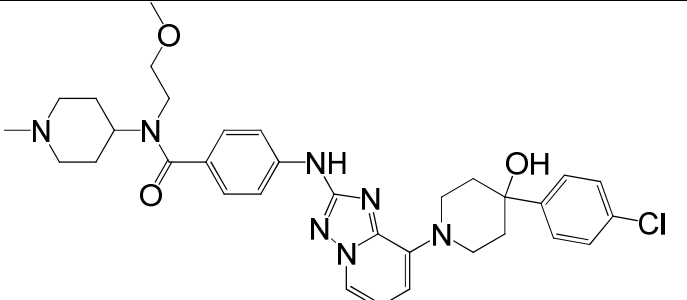
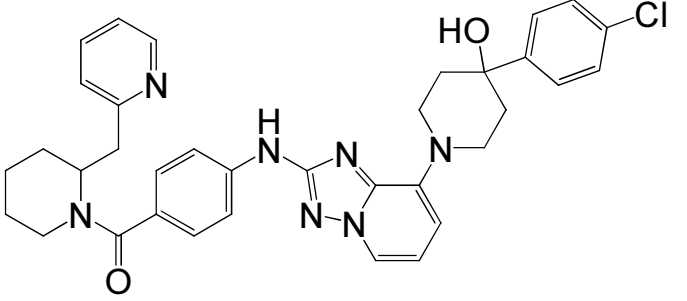
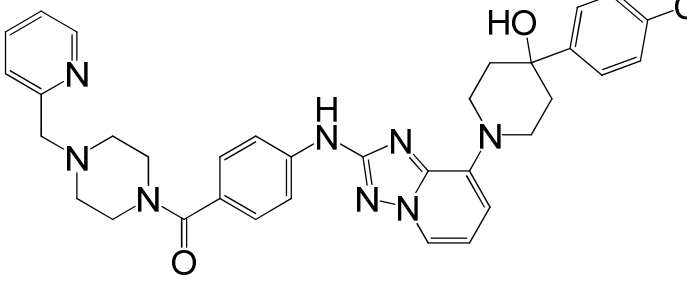
1-98		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(3-morfolinopropil)benz amida
1-99		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[1-metil-2-(1-piperidil)etil]benzami da
1-100		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(3-metil-1-piperidil)etil]benzami da
1-101		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-morfolinoetil)benza mida

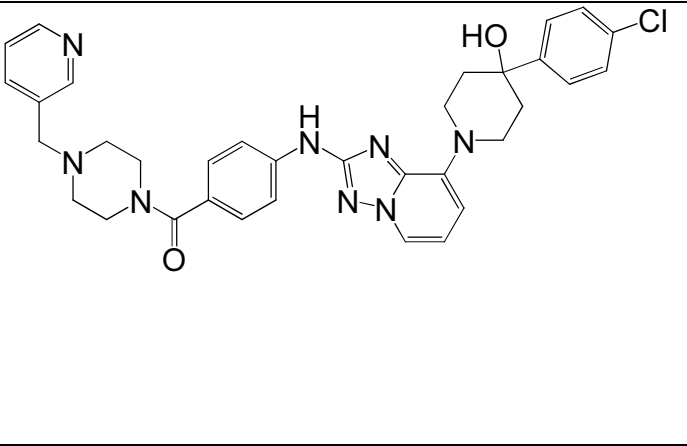
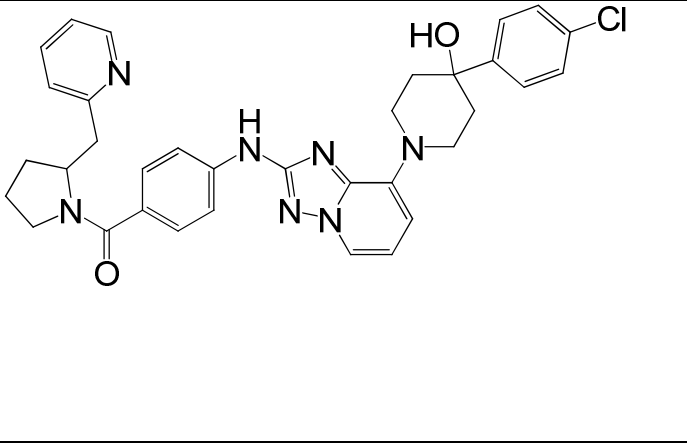
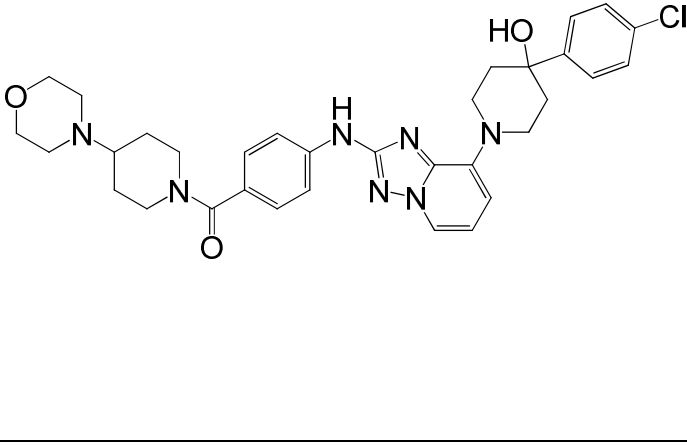
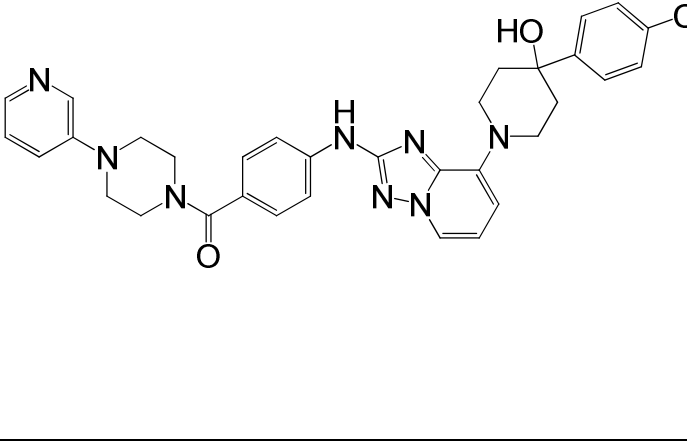
1-102		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]benzamida
1-103		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(1-metil-2-piperidil)metil]benzamida
1-104		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]benzamida
1-105		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-106		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)benzamida

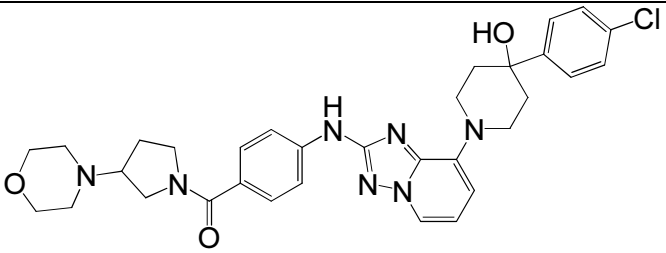
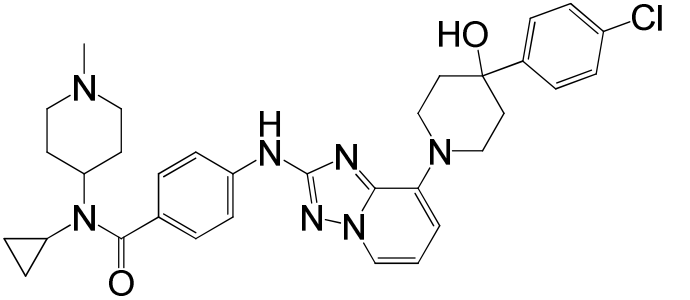
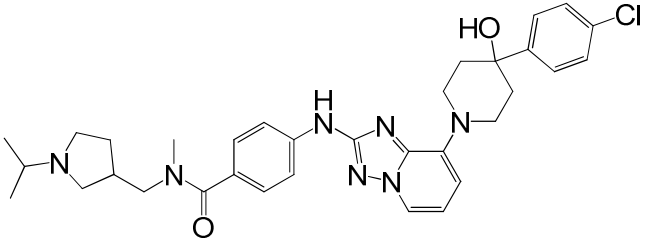
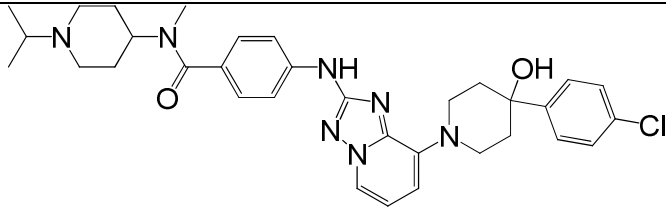
1-107		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)-1-metil-etil]benzamida
1-108		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida
1-109		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-[(3-metil-2-piridil)metil]benzamida
1-110		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(3-piridil)-1-piperidil]metanona

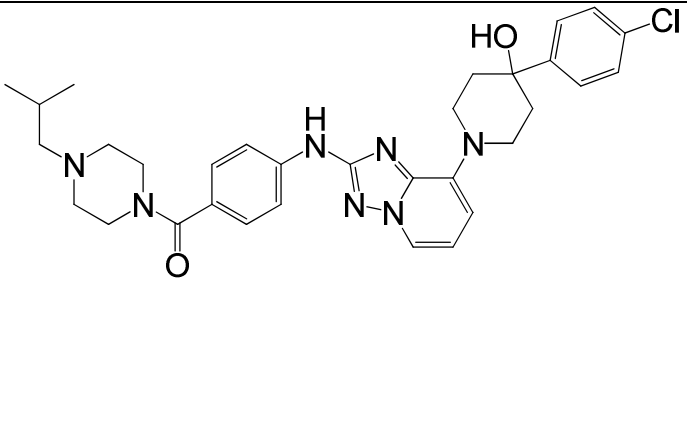
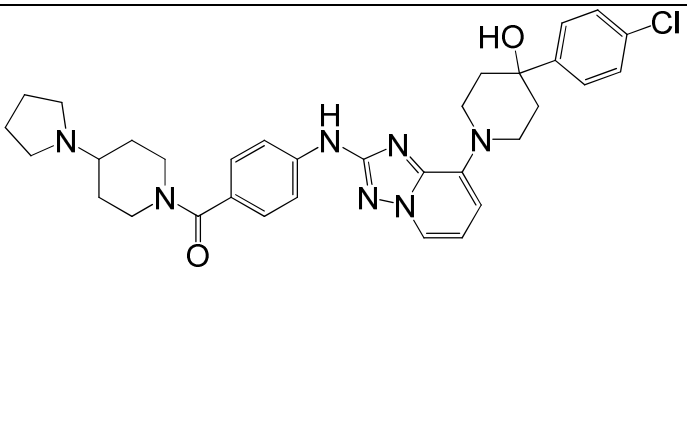
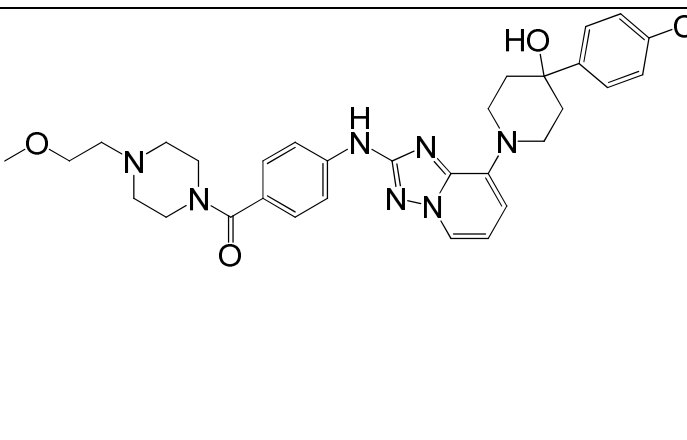
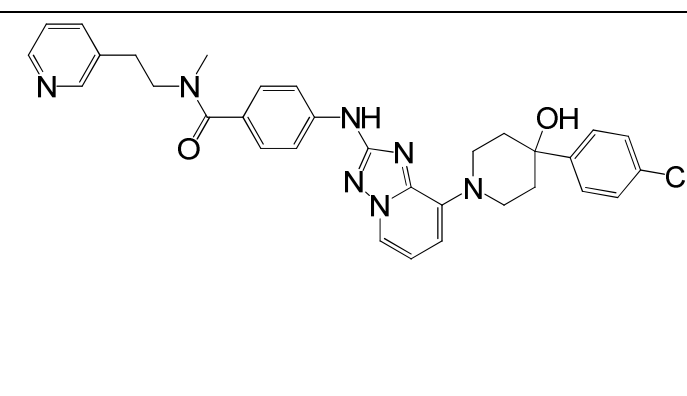
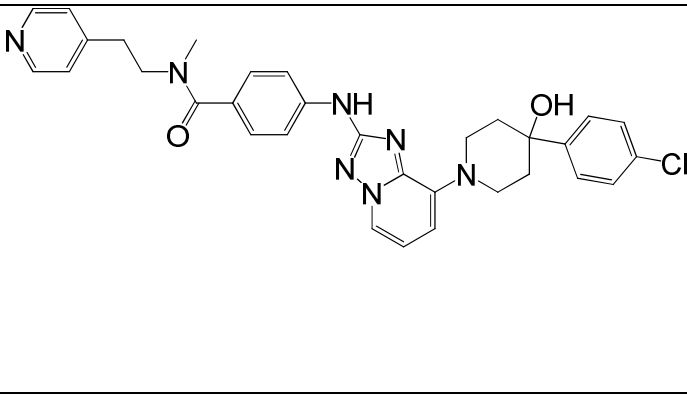
1-111		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(4-piridilmetil)benzamid a
1-112		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metanona
1-113		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]metanona
1-114		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(4-piridil)-1,4-diazepan-1-il]metanona

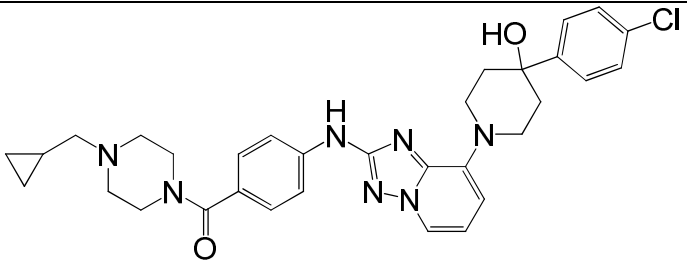
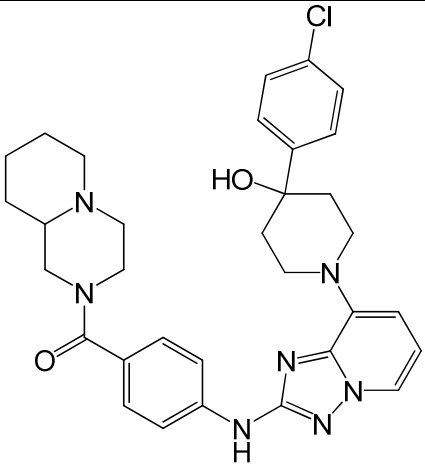
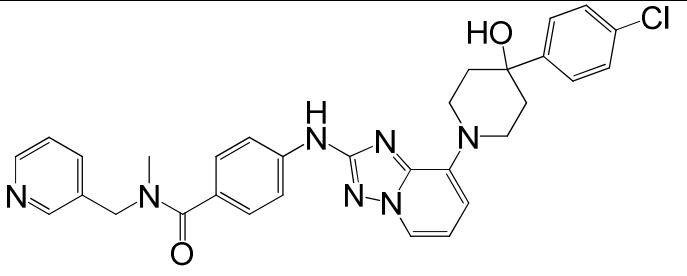
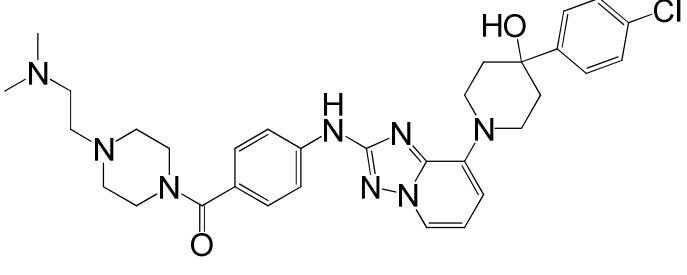
1-115		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-etil-N-(4-piridilmetil)benzamid a
1-116		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-imidazol-1-iletil)piperazin-1-il]metanona
1-117		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-piperidil]metanona
1-118		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-piperidil]metanona

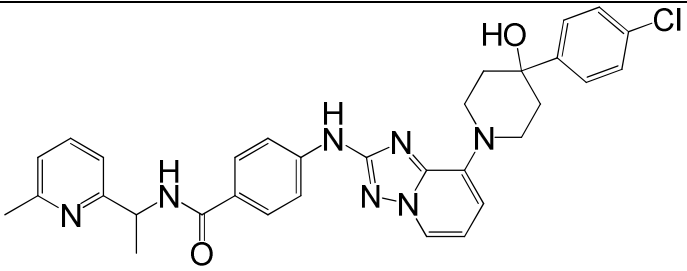
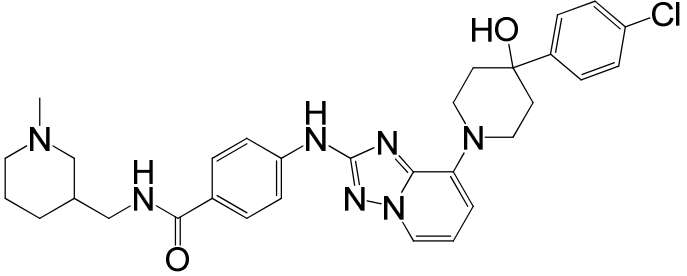
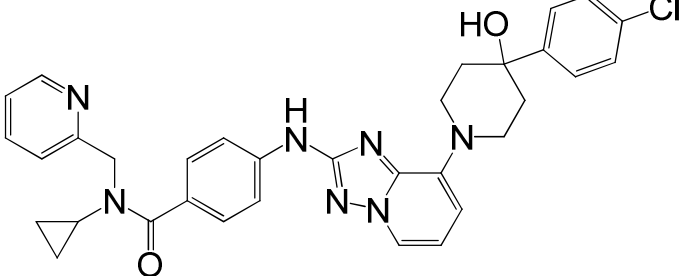
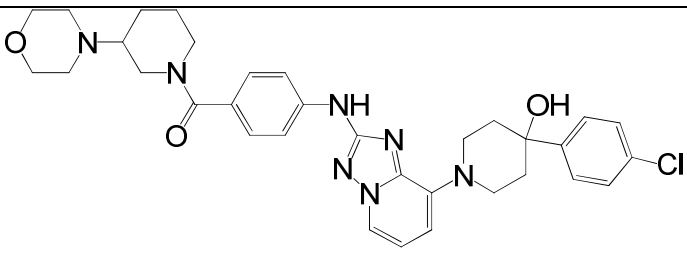
1-119		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il]metanona
1-120		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-metoxietil)-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-121		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(2-piridilmetil)-1-piperidil]metanona
1-122		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]metanona

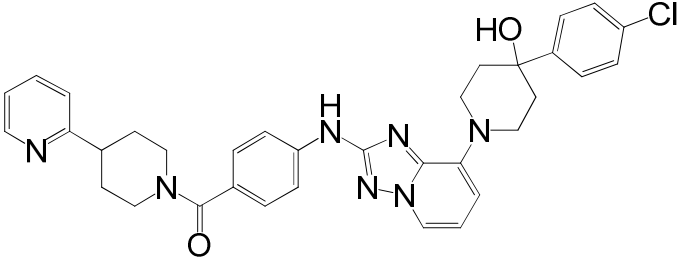
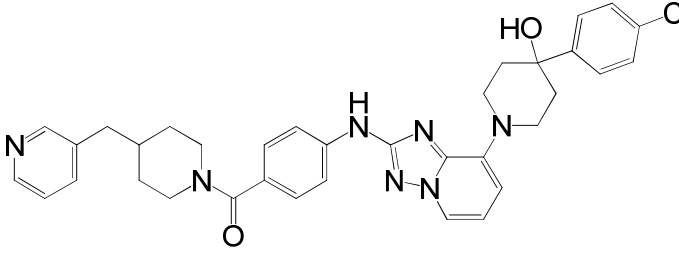
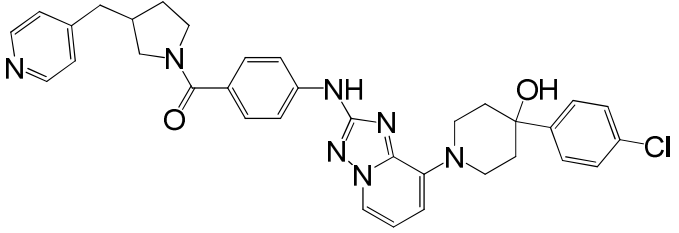
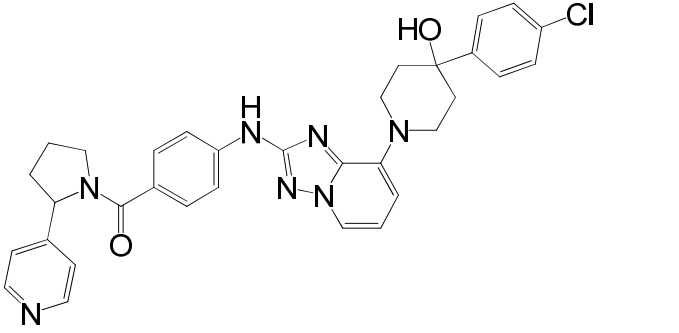
1-123		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(3-piridilmetil)piperazin-1-il]metanona
1-124		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-il]metanona
1-125		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-morfolino-1-piperidil]metanona
1-126		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]metanona

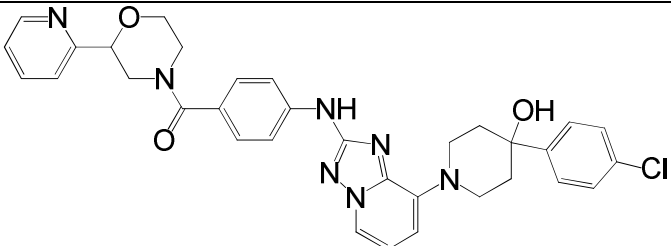
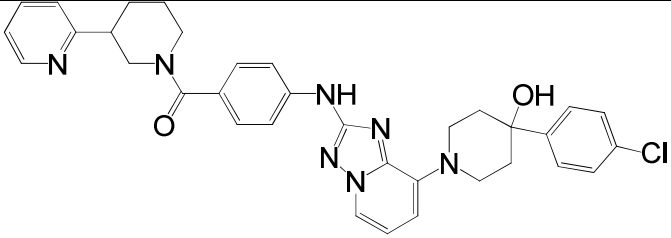
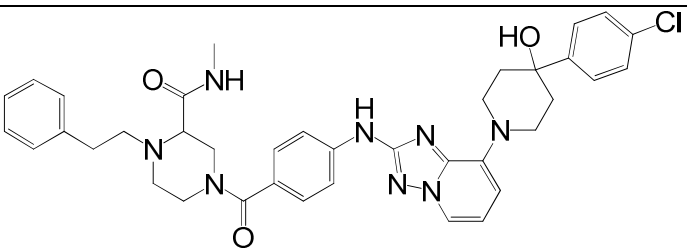
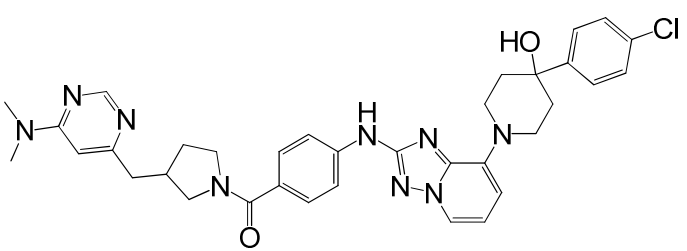
1-127		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(3-morfolinopirrolidin-1-il)metanona
1-128		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-ciclopropil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-129		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-N-metil-benzamida
1-130		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-isopropil-4-piperidil)-N-metil-benzamida

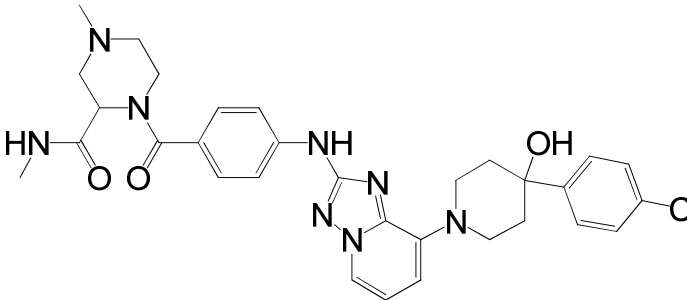
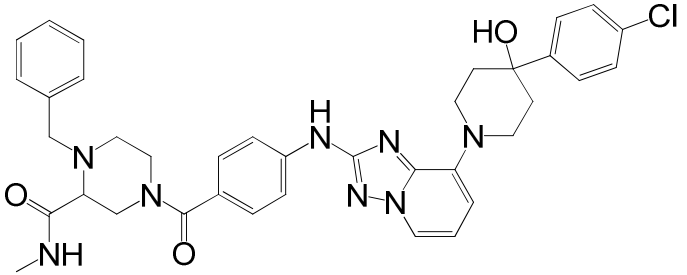
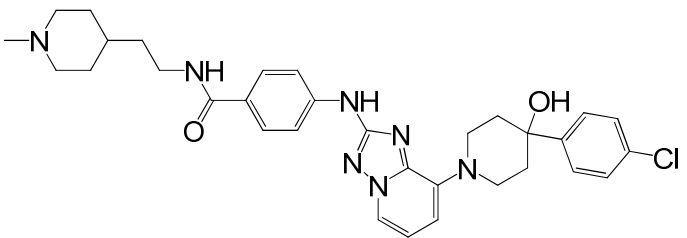
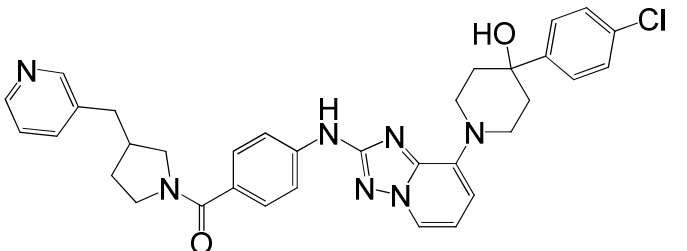
1-131		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(4-isobutilpiperazin-1-il)metanona
1-132		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(4-pirrolidin-1-il-1-piperidil)metanona
1-133		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metanona
1-134		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(3-piridil)etil]benzamida
1-135		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(4-piridil)etil]benzamida

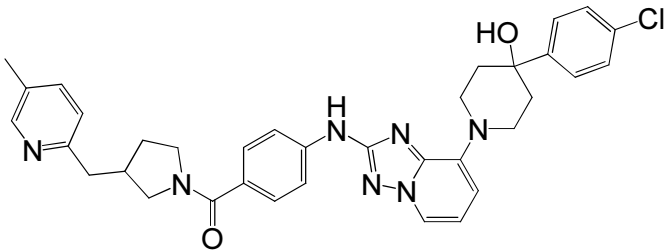
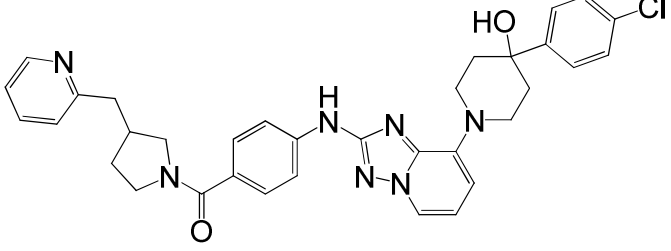
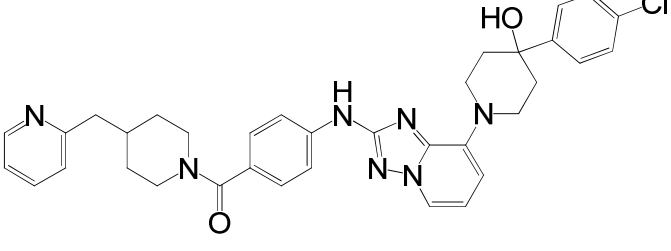
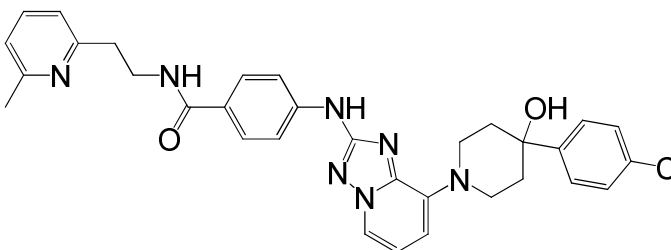
1-136		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(ciclopropilmetil)pipe razin-1-il]metanona
1-137		1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-138		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(3-piridilmetil)benzamid a
1-139		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-[2-(dimetilamino)etil]pip erazin-1-il]metanona

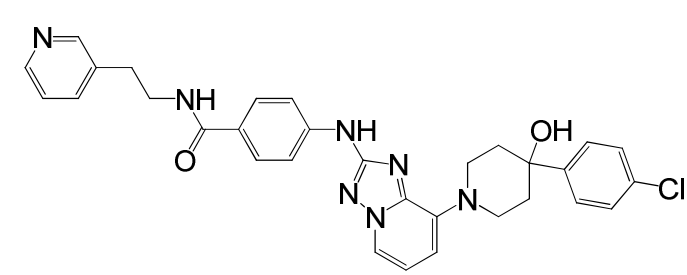
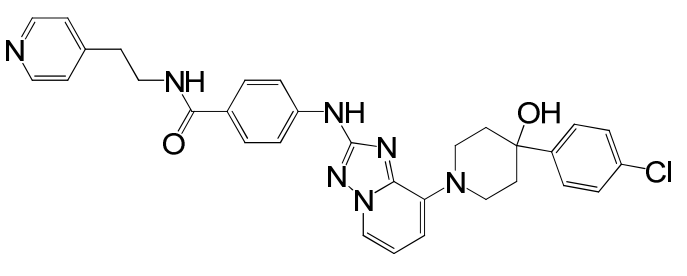
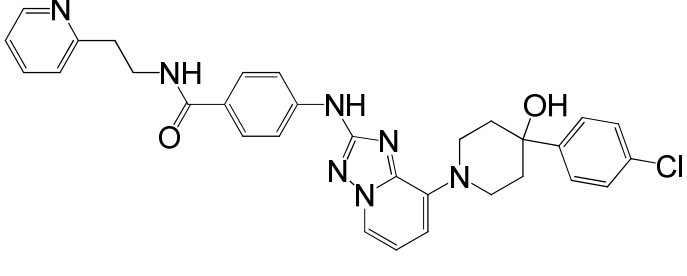
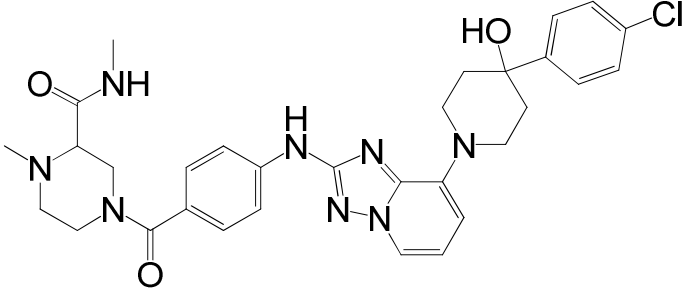
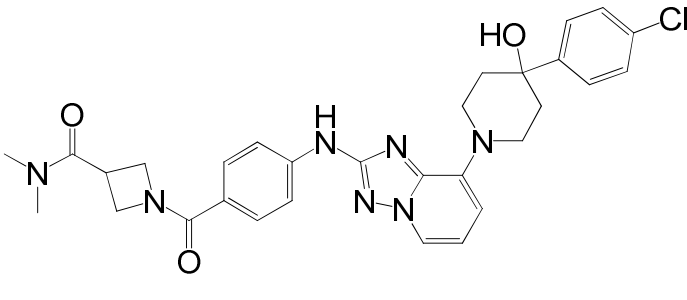
1-140		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[1-(6-metil-2-piridil)etil]benzamida
1-141		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(1-metil-3-piperidil)metil]benzamida
1-142		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-ciclopropil-N-(2-piridilmetil)benzamida
1-143		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(3-morfolino-1-piperidil)metanona

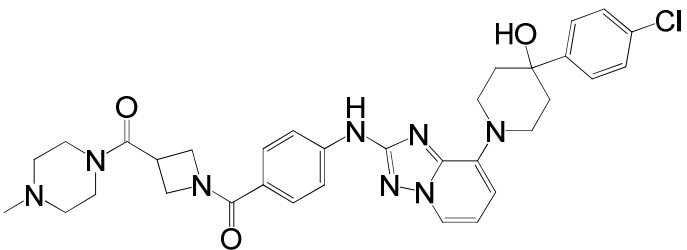
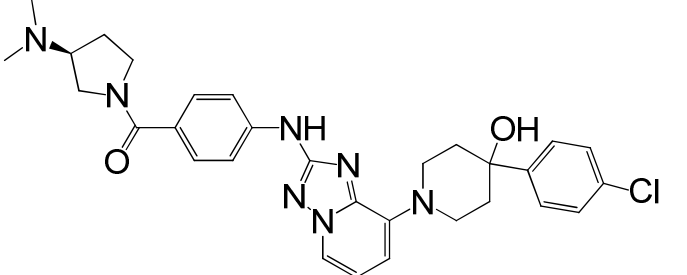
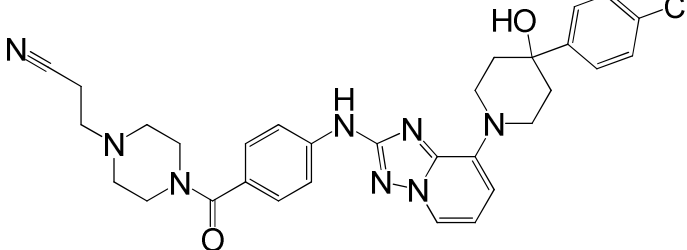
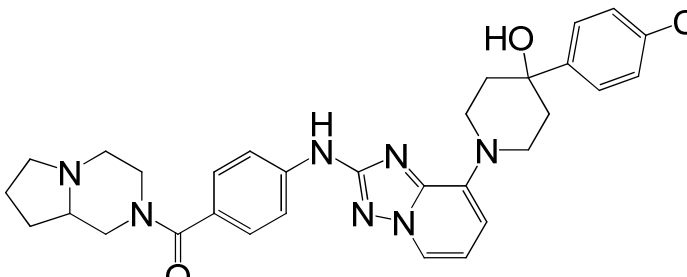
1-144		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-piridil)-1-piperidil]metanona
1-145		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(3-piridilmetil)-1-piperidil]metanona
1-146		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(4-piridilmetil)pirrolidin-1-il]metanona
1-147		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(4-piridil)pirrolidin-1-il]metanona

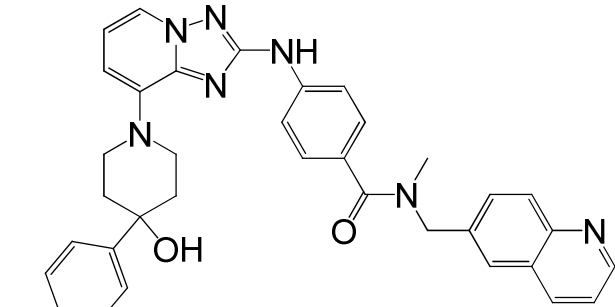
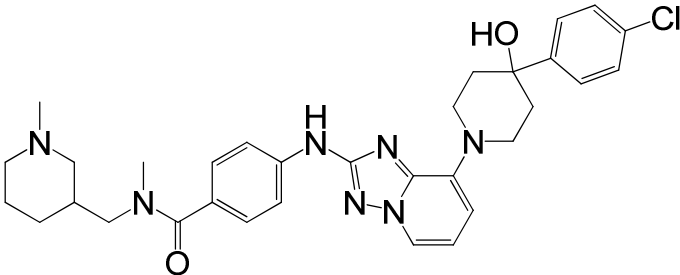
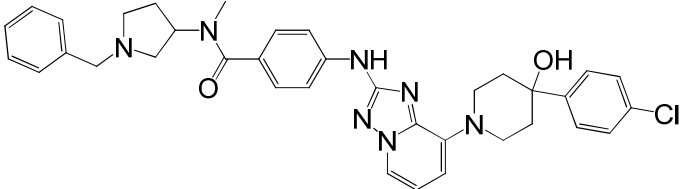
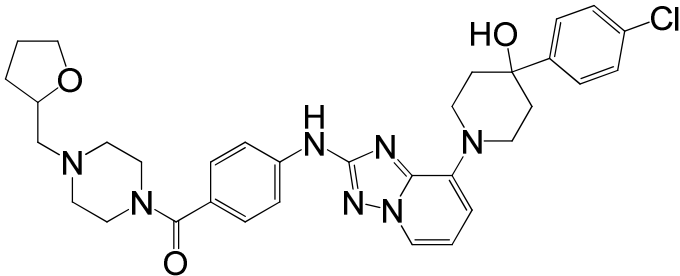
1-148		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(2-piridil)morfolin-4-il]metanona
1-149		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(2-piridil)-1-piperidil]metanona
1-150		4-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N-metil-1-(2-feniletil)piperazin-2-carboxamida
1-151		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-[[6-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-1-il]metanona

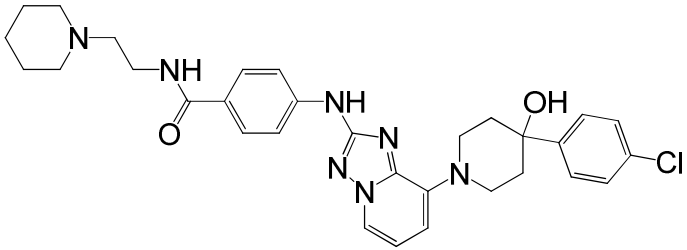
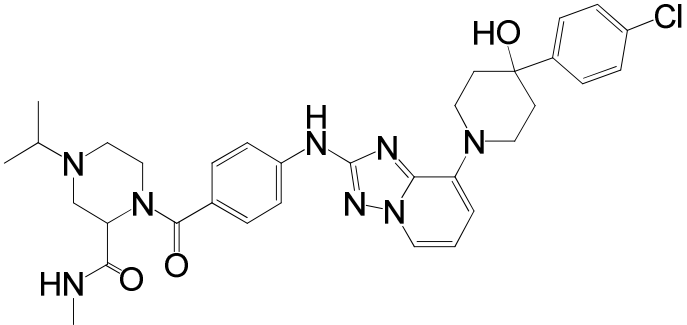
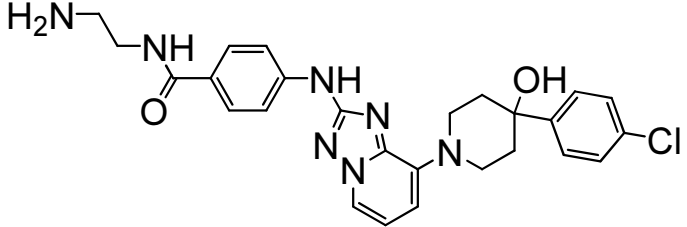
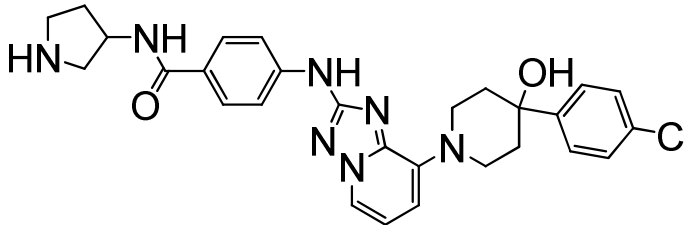
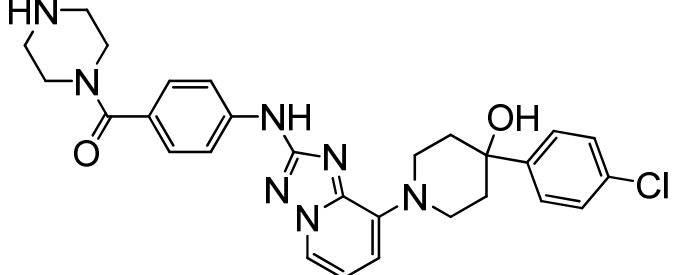
1- 152		1-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,4-dimetil-piperazin-2-carboxamida
1- 153		1-bencil-4-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N-metil-piperazin-2-carboxamida
1- 154		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(1-metil-4-piperidil)etil]benzamida
1- 155		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(3-piridilmetil)pirrolidin-1-il]metanona

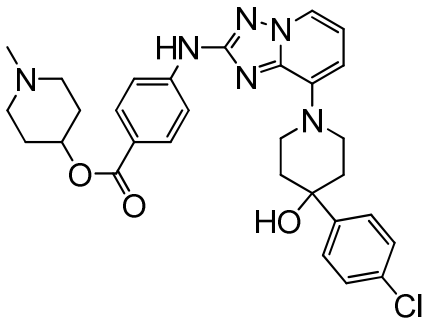
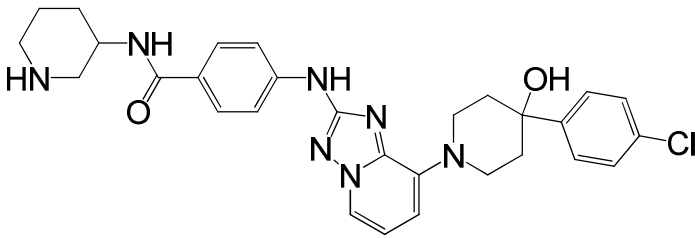
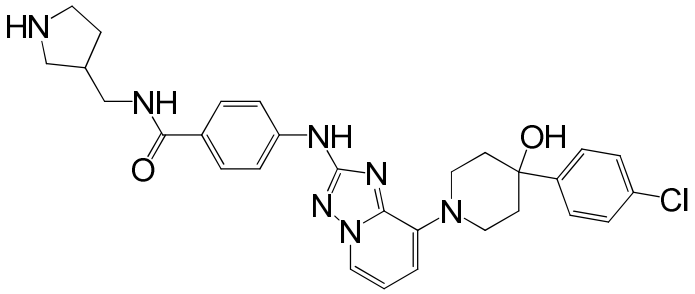
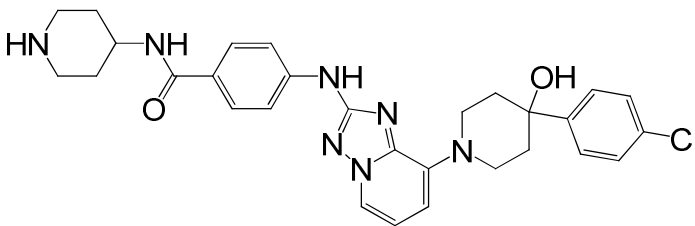
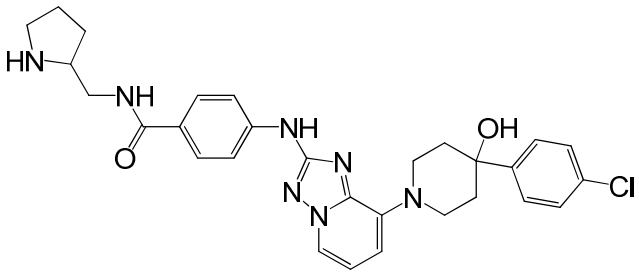
1-156		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-[(5-metil-2-piridil)metil]pirrolidin-1-il]metanona
1-157		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-il]metanona
1-158		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-piridilmetil)-1-piperidil]metanona
1-159		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(6-metil-2-piridil)etil]benzamida

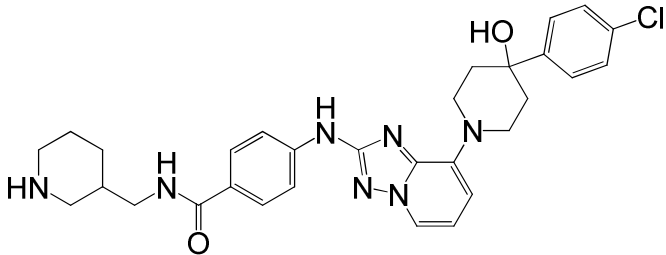
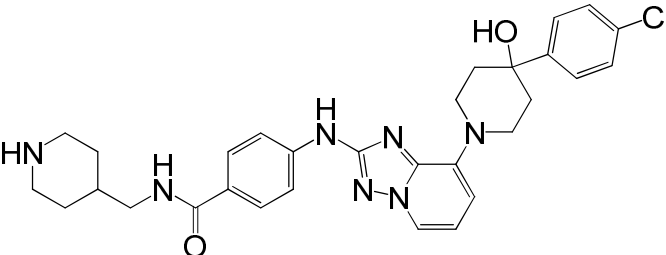
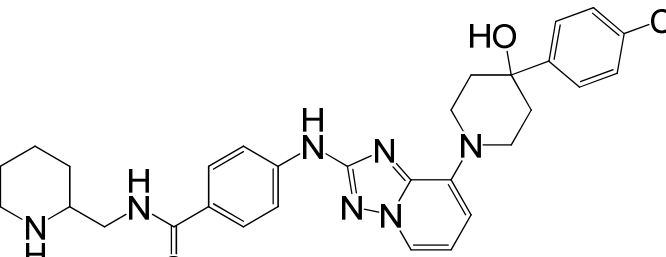
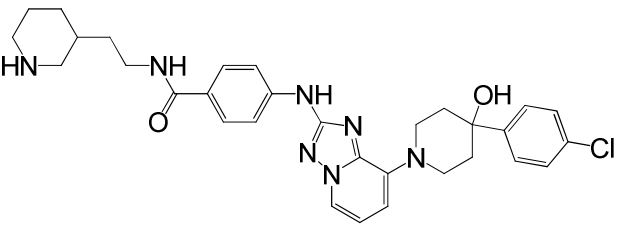
1- 160		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(3-piridil)etil]benzamida
1- 161		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(4-piridil)etil]benzamida
1- 162		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(2-piridil)etil]benzamida
1- 163		4-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,1-dimetil-piperazin-2-carboxamida
1- 164		1-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-N,N-dimetil-azetidin-3-carboxamida

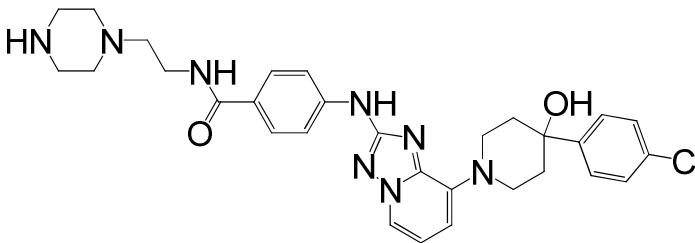
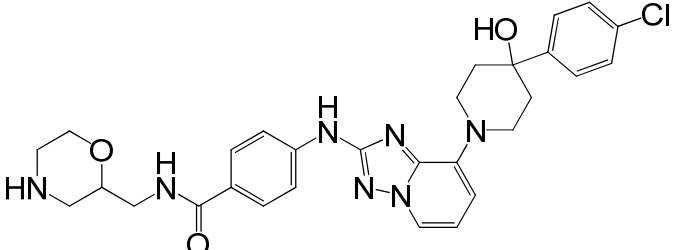
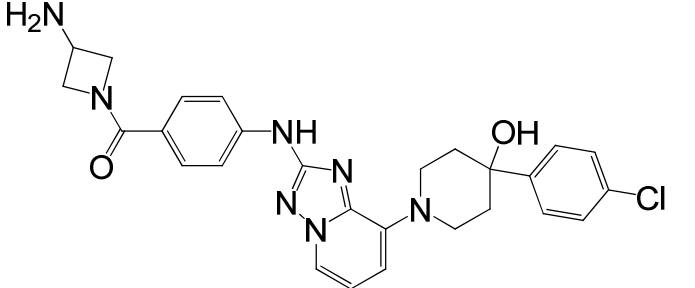
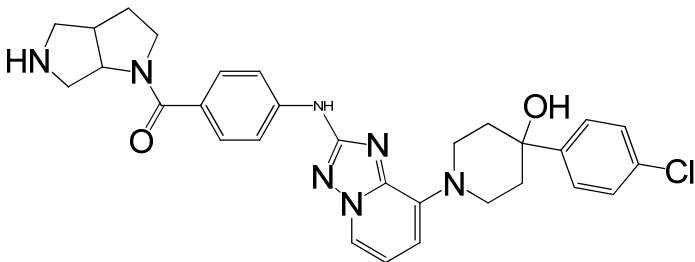
1-165		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)azetidin-1-il]metanona
1-166		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[(3S)-3-(dimetilamino)pirroli din-1-il]metanona
1-167		3-[4-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]pipe razin-1-il]propanonitrilo
1-168		3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na

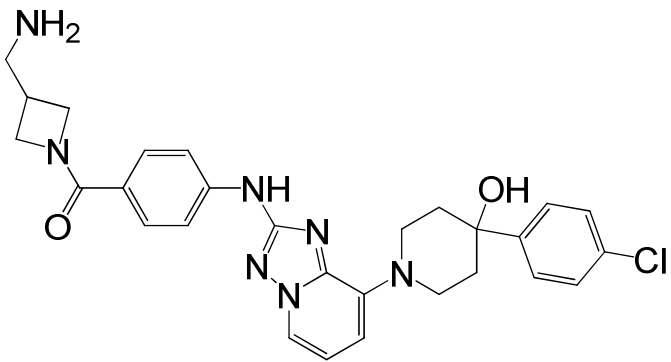
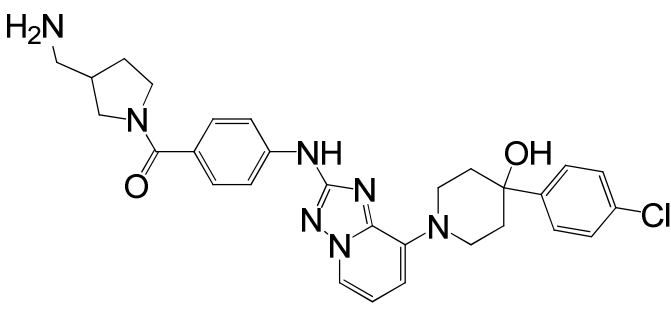
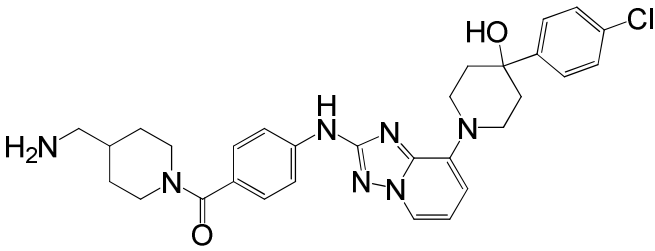
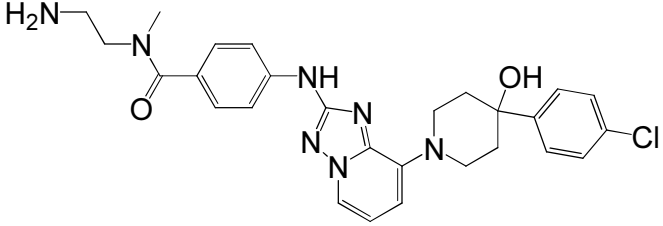
1- 169		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(6-quinolilmetil)benzamida
1- 170		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-[(1-metil-3-piperidil)metil]benzamida
1- 171		N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-benzamida
1- 172		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]metanona

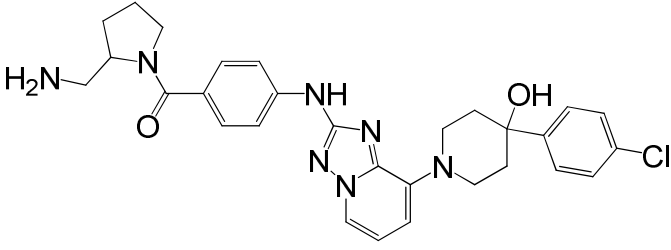
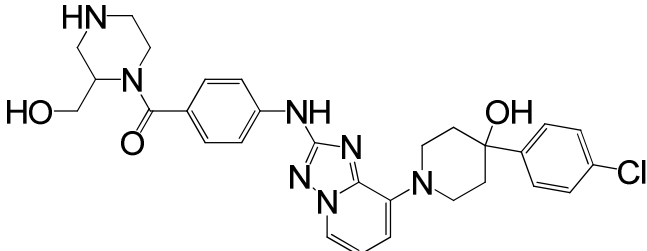
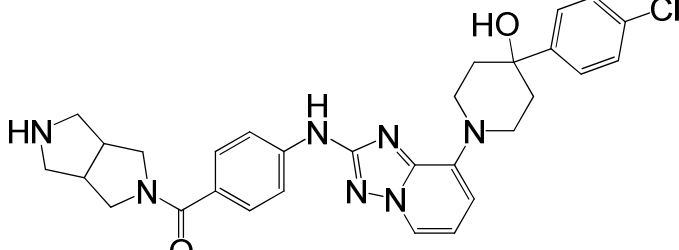
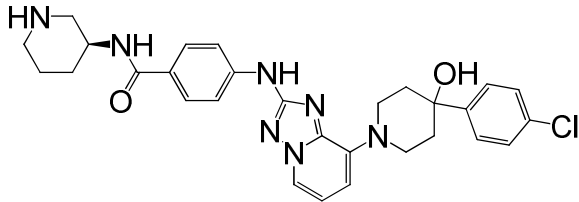
1-173		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(1-piperidil)etil]benzamida
1-174		1-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]-4-isopropil-N-metil-piperazin-2-carboxamida
1-175		N-(2-aminoetil)-4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1-176		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-pirrolidin-3-il-benzamida
1-177		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-piperazin-1-il-metanona

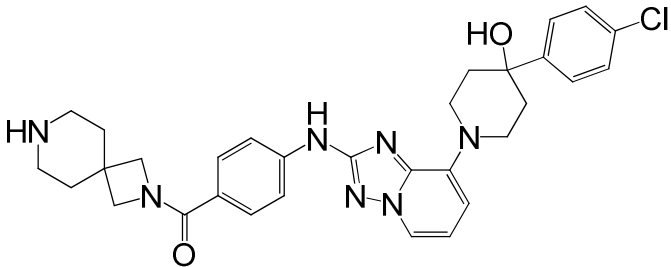
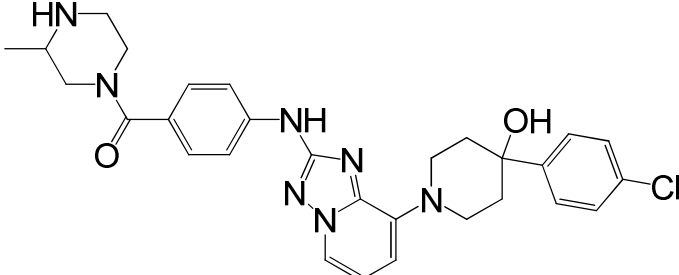
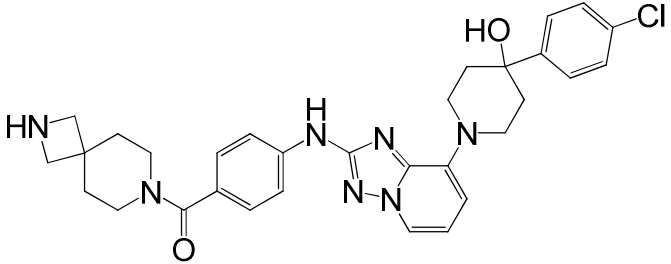
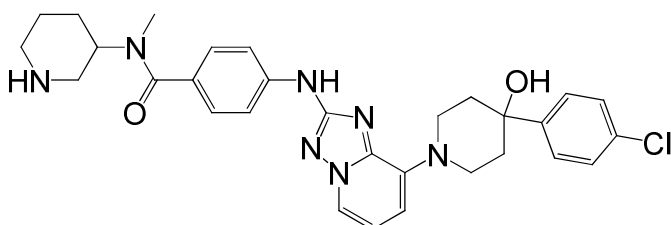
1-178		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoato de (1-metil-4-piperidilo)
1-179		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(3-piperidil)benzamida
1-180		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida
1-181		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(4-piperidil)benzamida
1-182		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(pirrolidin-2-ilmetil)benzamida

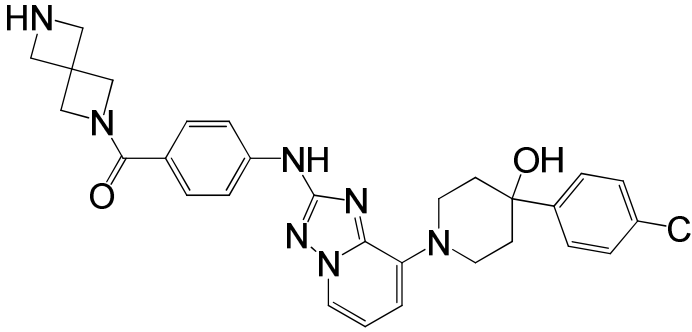
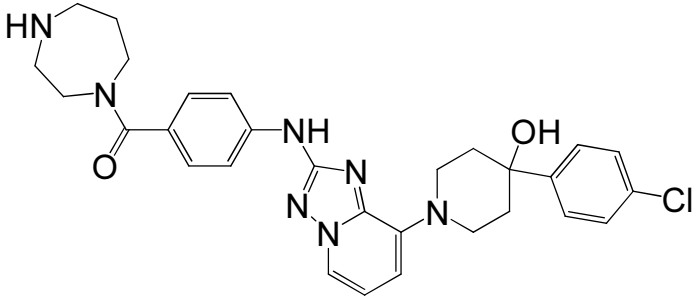
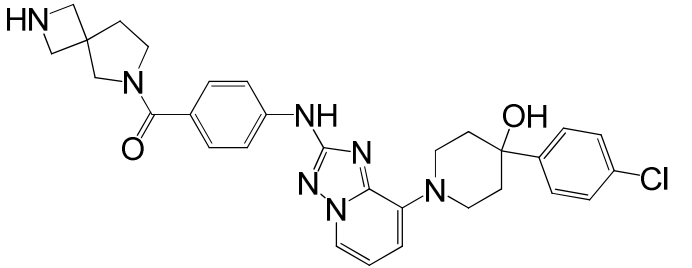
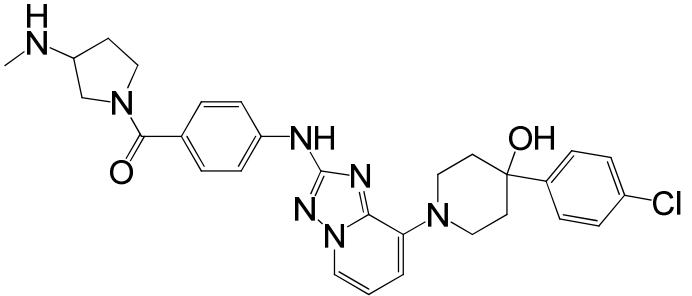
1- 183		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(3-piperidilmetil)benzamida
1- 184		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(4-piperidilmetil)benzamida
1- 185		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-piperidilmetil)benzamida
1- 186		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(3-piperidil)etil]benzamida

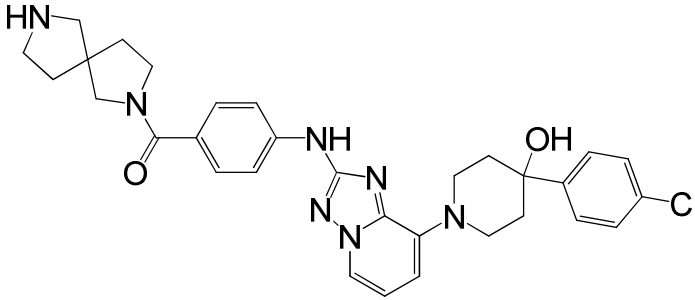
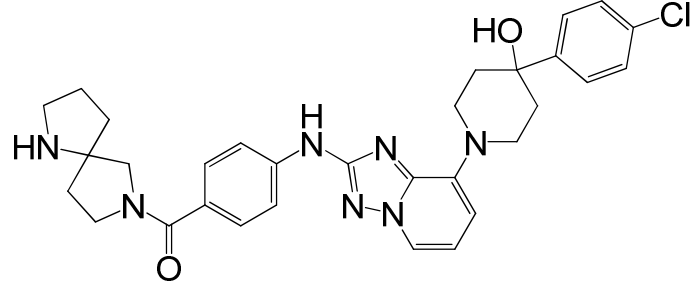
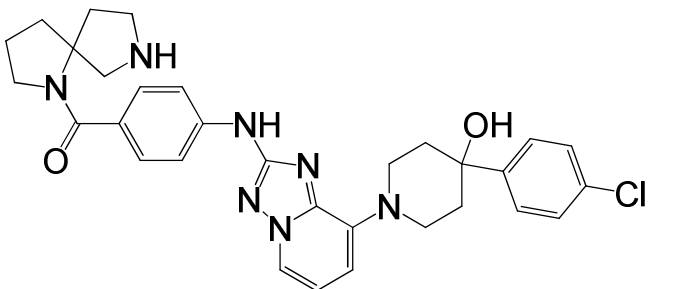
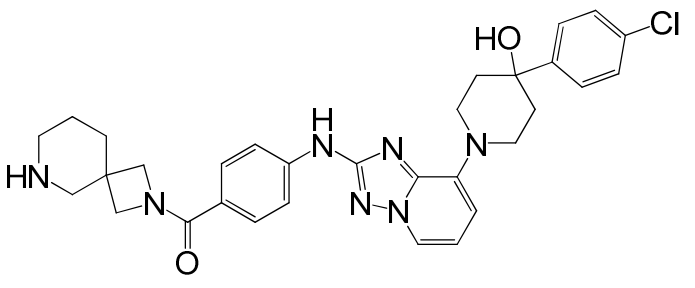
1- 187		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-piperazin-1-iletil)benzamida
1- 188		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida
1- 189		(3-aminoazetidin-1-il)-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1- 190		3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na

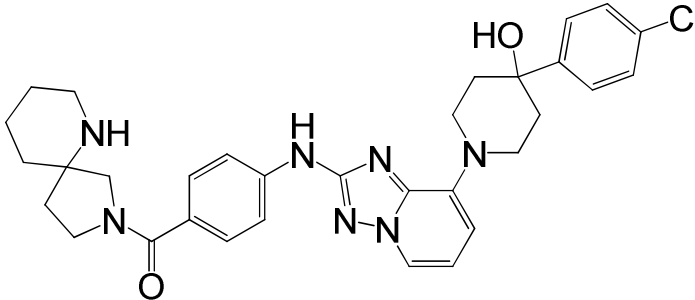
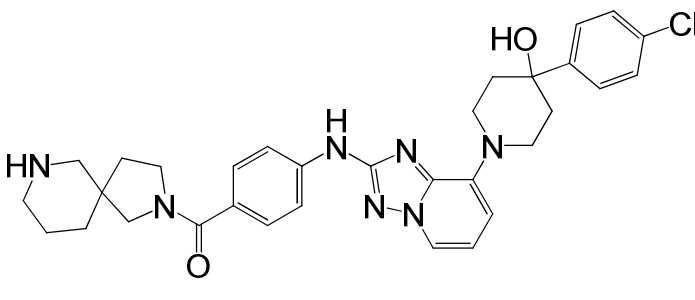
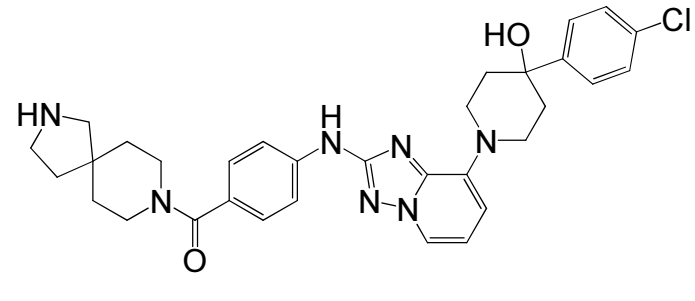
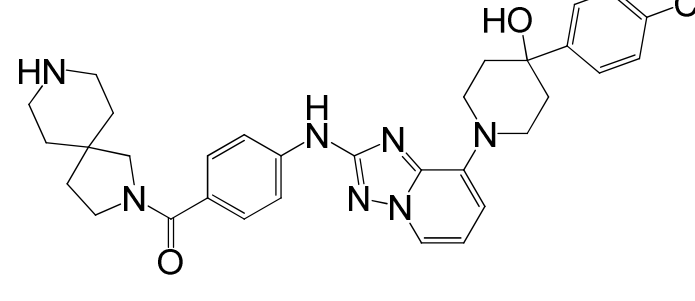
1- 191		[3-(aminometil)azetidini-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1- 192		[3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1- 193		[4-(aminometil)-1-piperidil]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1- 194		N-(2-aminoetil)-4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-benzamida

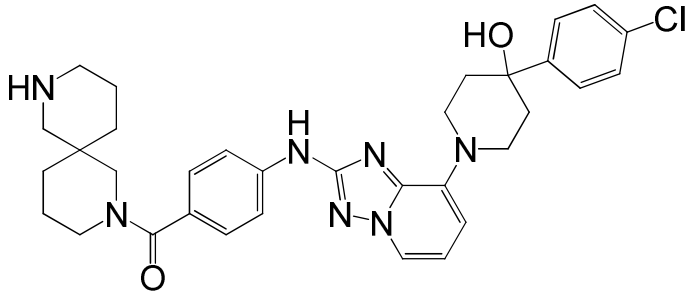
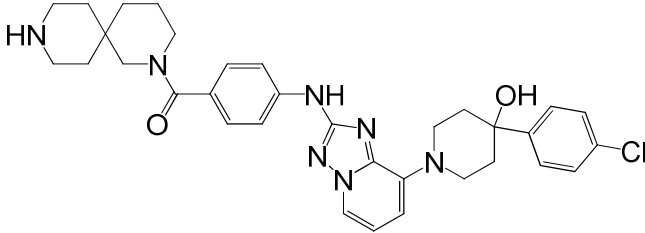
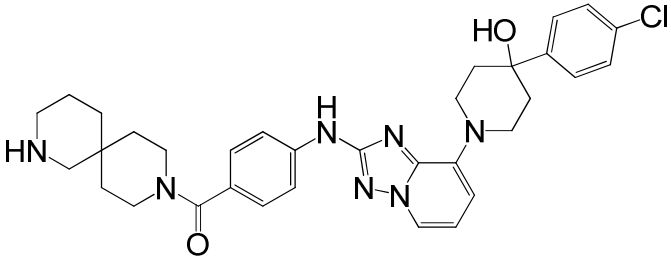
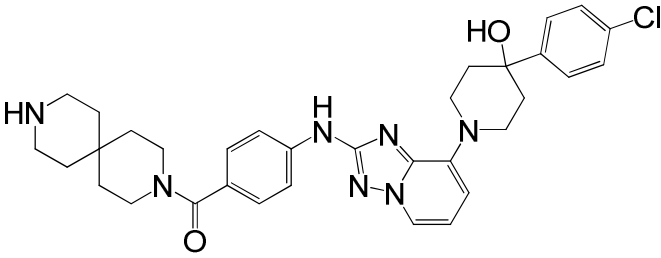
1-195		[2-(aminometil)pirrolidin-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1-196		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(hidroximetil)piperazin-1-il]metanona
1-197		2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1-198		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(3S)-3-piperidil]benzamida

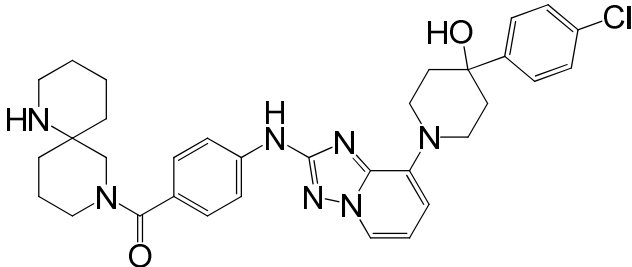
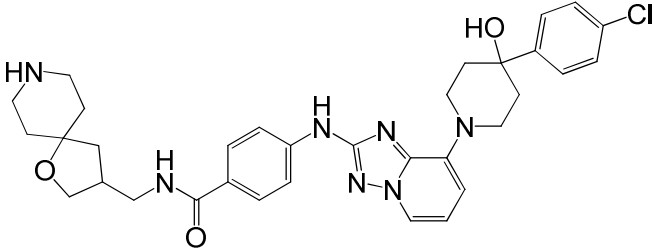
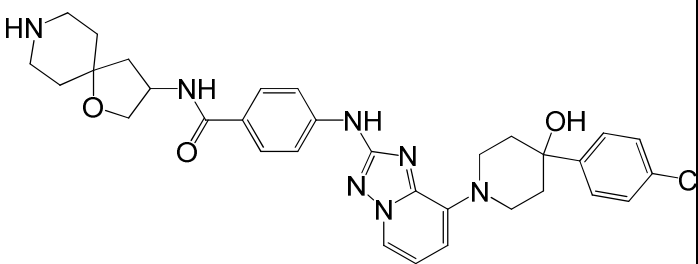
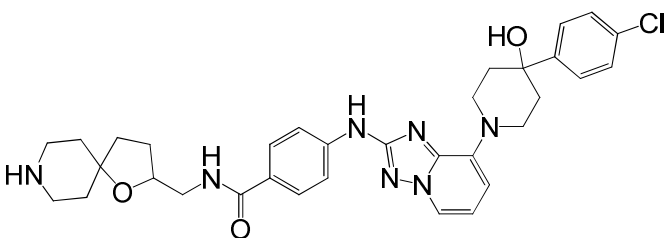
1-199		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,7-diazaespiro[3.5]non an-2-il)metanona
1-200		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(3-metilpiperazin-1-il)metanona
1-201		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,7-diazaespiro[3.5]non an-7-il)metanona
1-202		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(3-piperidil)benzamida

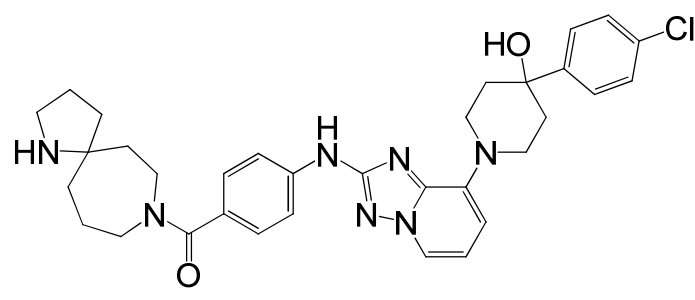
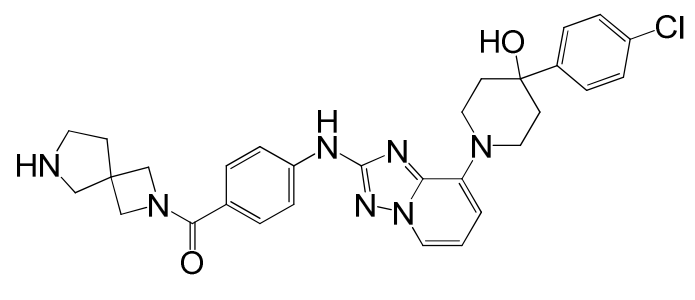
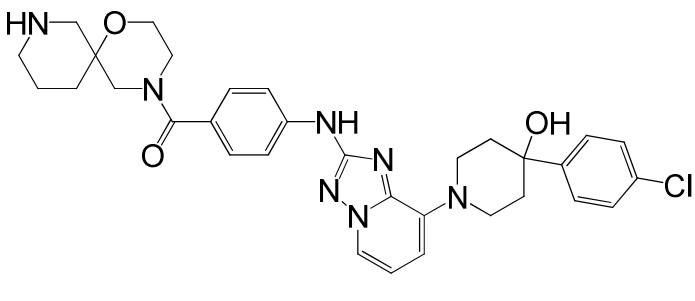
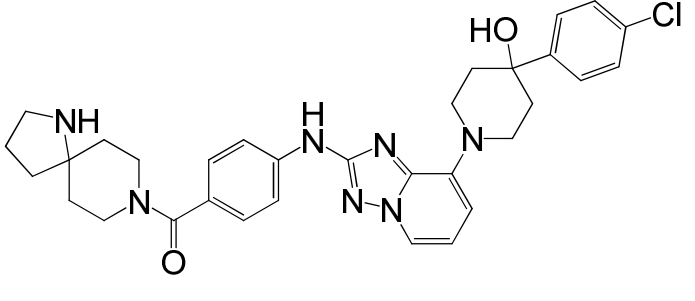
1-203		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metanona
1-204		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,4-diazepan-1-il)metanona
1-205		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)metanona
1-206		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]metanona

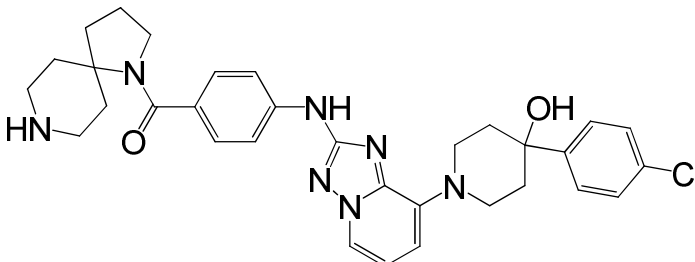
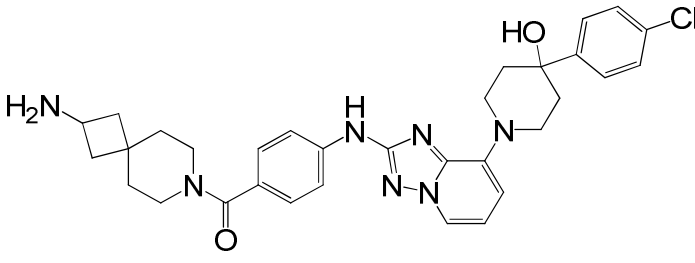
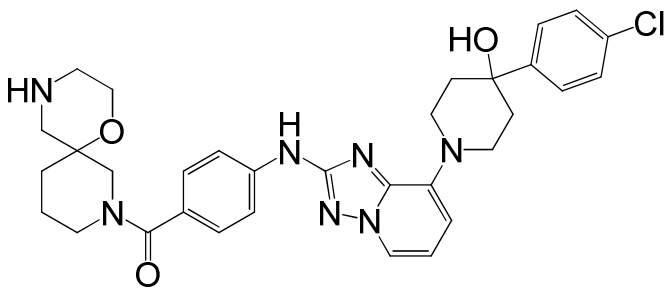
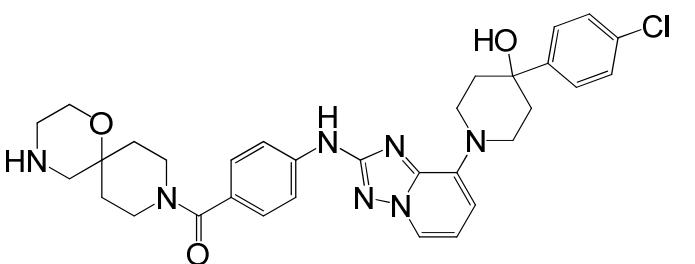
1-207		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)metanona
1-208		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)metanona
1-209		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-il)metanona
1-210		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona

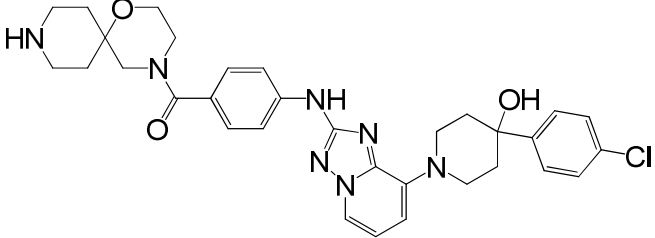
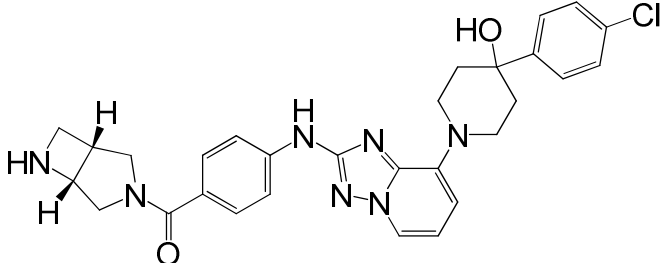
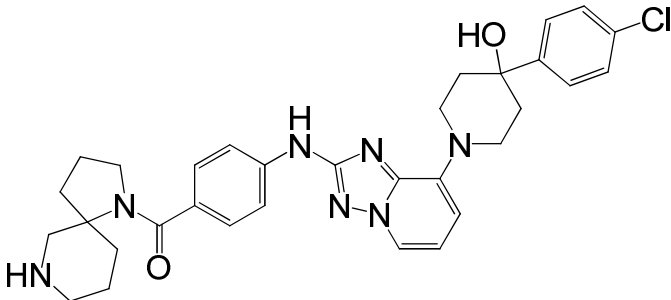
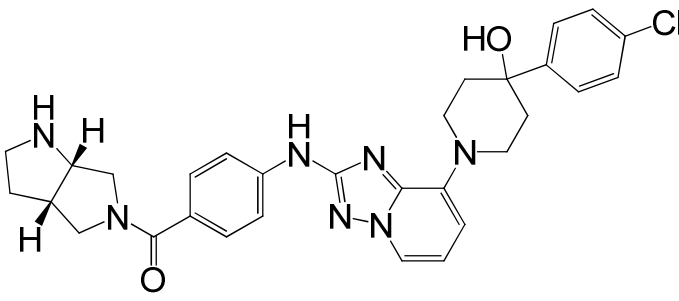
1-211		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,6-diazaespiro[4.5]dec an-2-il)metanona
1-212		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,9-diazaespiro[4.5]dec an-2-il)metanona
1-213		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,8-diazaespiro[4.5]dec an-8-il)metanona
1-214		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,8-diazaespiro[4.5]dec an-2-il)metanona

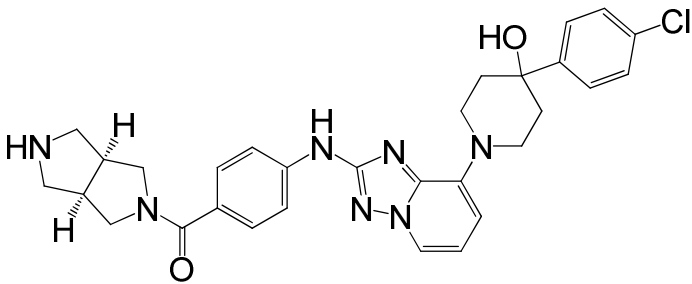
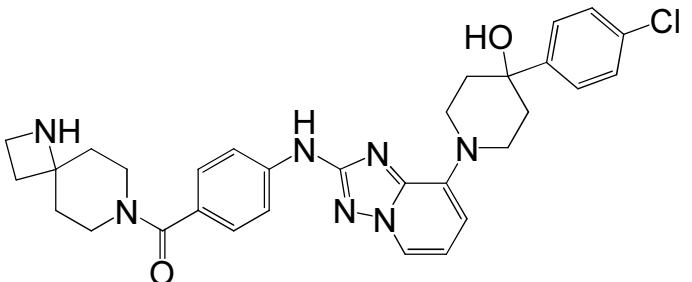
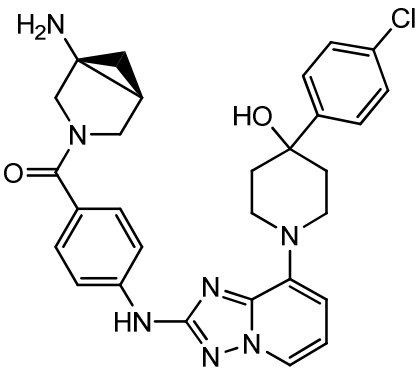
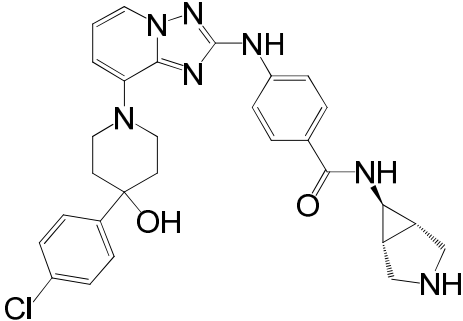
1-215		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metanona
1-216		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metanona
1-217		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)metanona
1-218		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona

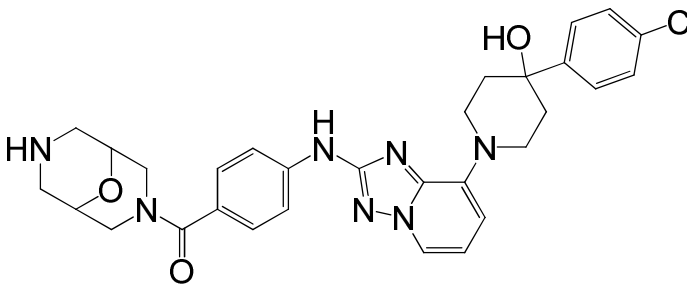
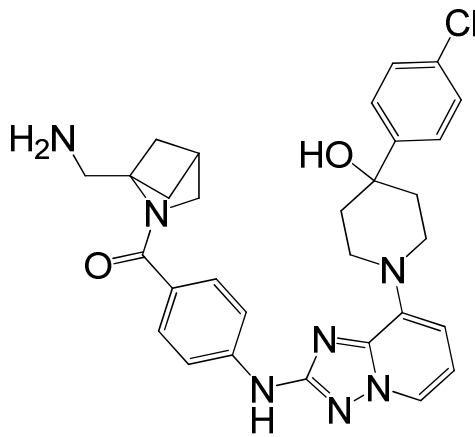
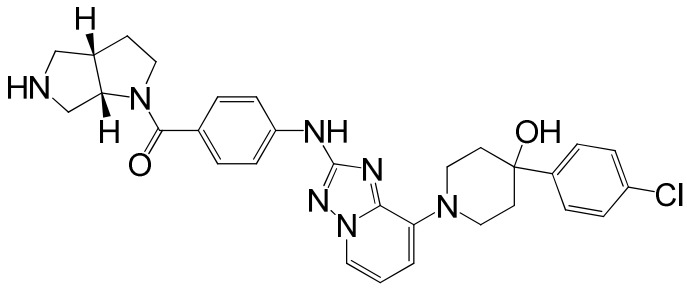
1-219		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,8-diazaespiro[5.5]undecan-8-il)metanona
1-220		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilmetil)benzamida
1-221		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)benzamida
1-222		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilmetil)benzamida

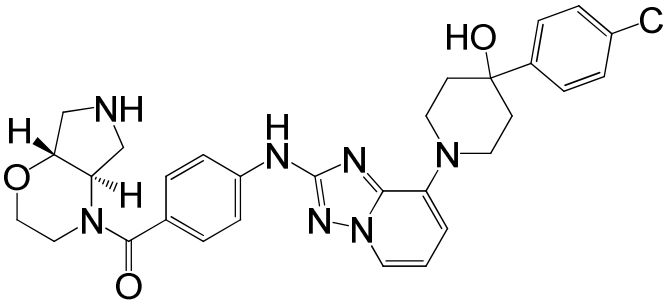
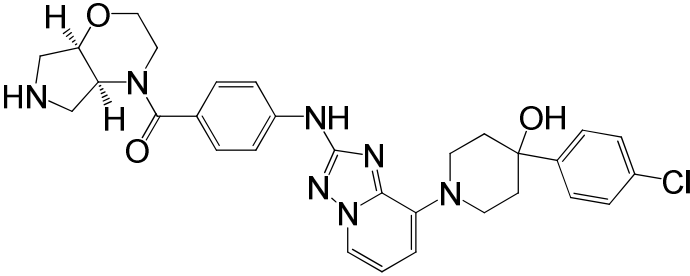
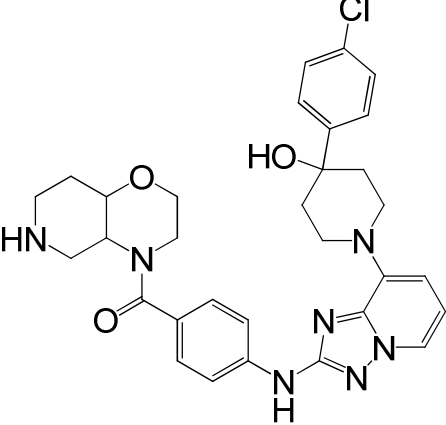
1-223		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,9-diazaespiro[4.6]undecan-9-il)metanona
1-224		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(2,7-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metanona
1-225		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
1-226		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)metanona

1-227		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,8-diazaespiro[4.5]dec an-1-il)metanona
1-228		(2-amino-7-azaespiro[3.5]nonan -7-il)-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-229		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]und ecan-8-il)metanona
1-230		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]und ecan-9-il)metanona

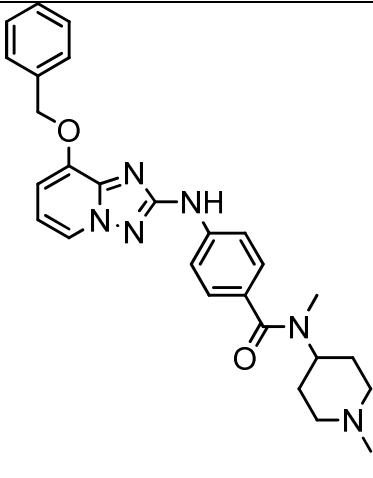
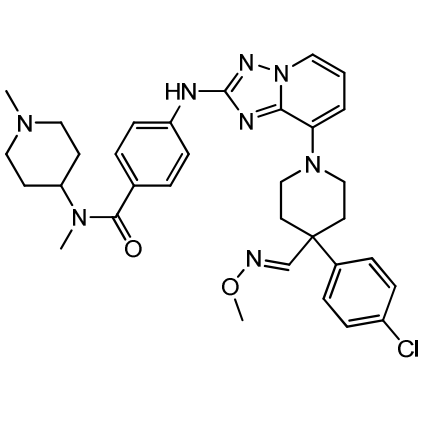
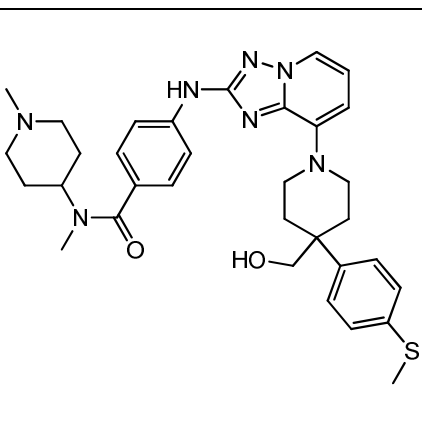
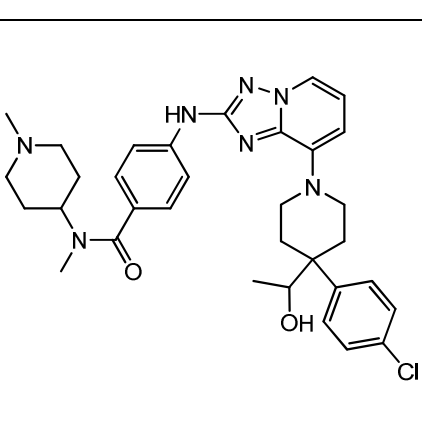
1-231		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
1-232		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[(1R,5R)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il]metanona
1-233		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,9-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metanona
1-234		[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona

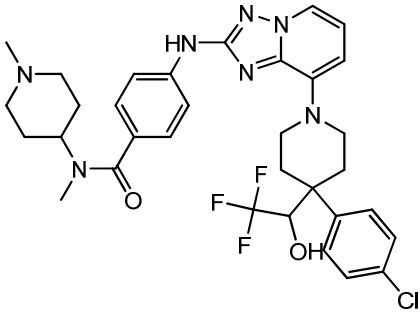
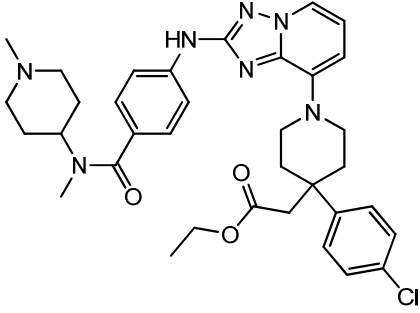
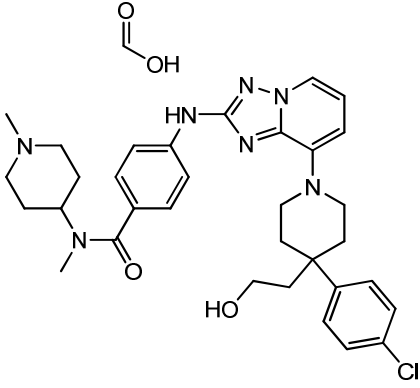
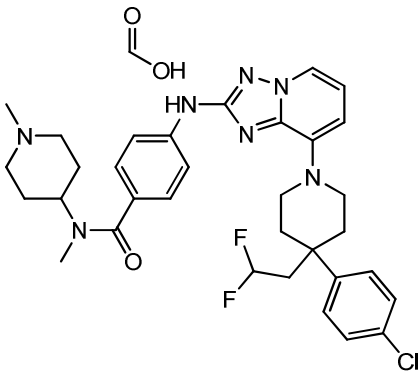
1-235		[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-236		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1,7-diazaespiro[3.5]non an-7-il)metanona
1-237		[(1S,5R)-5-amino-3-azabicclo[3.1.0]hex an-3-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-238		N-[(1R,5S)-3-azabicclo[3.1.0]hex an-6-il]-4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

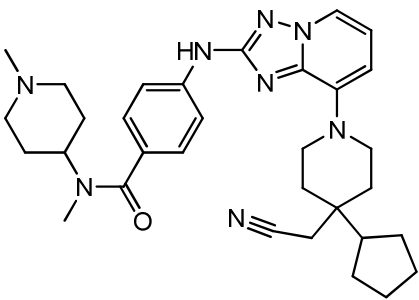
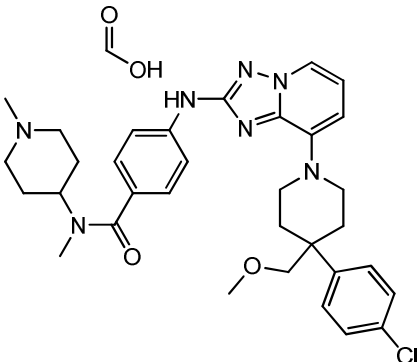
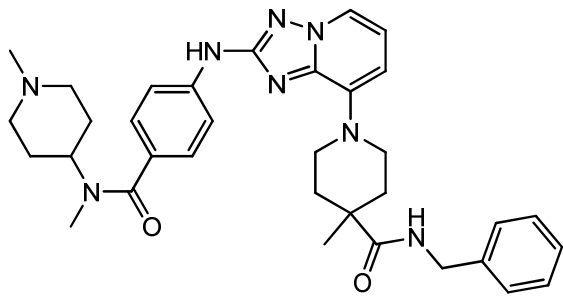
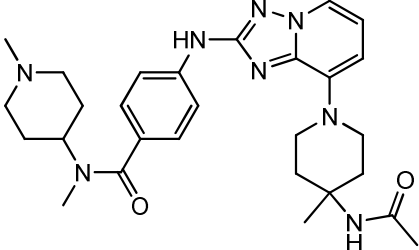
1-239		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)metanona
1-240		[4-(aminometil)-3-azabicciclo[2.1.1]hexan-3-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona
1-241		[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metanona

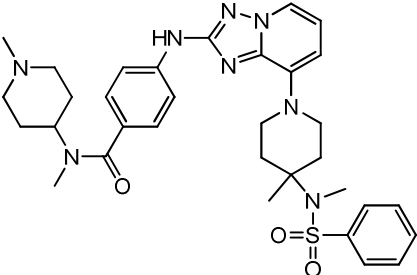
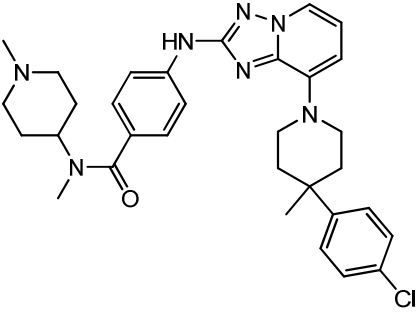
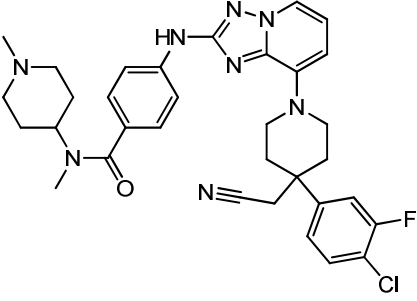
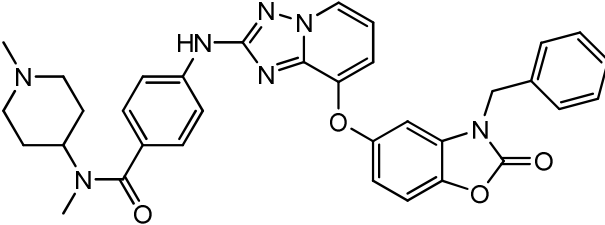
1-242		[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-243		[(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na
1-244		2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]metano na

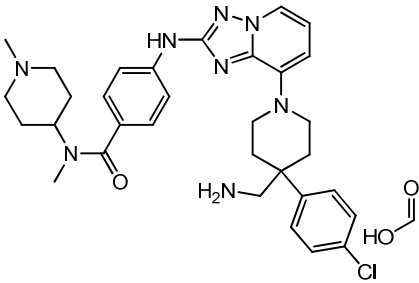
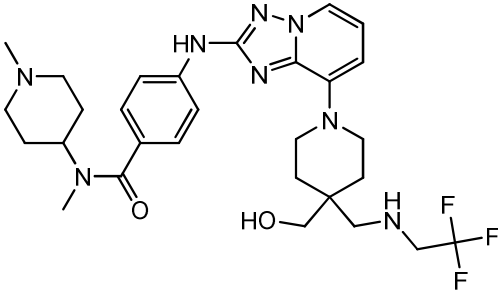
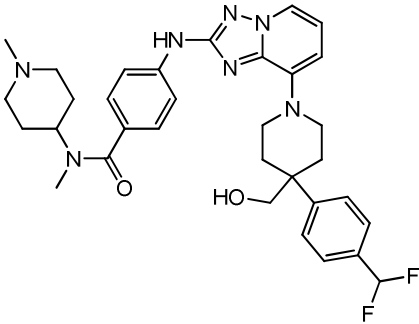
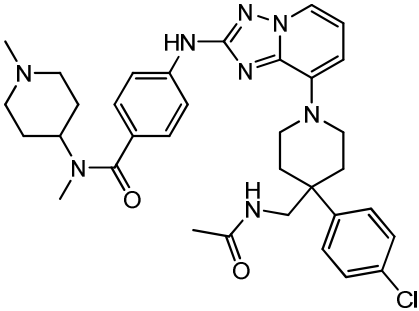
1-245		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-ilmetil)benzamida
1-246		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-247		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(2-cianoetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-248		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(8-fenoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzoyl]benzamida

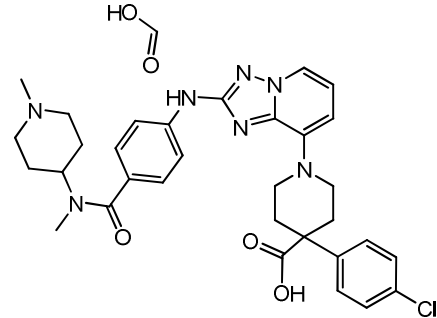
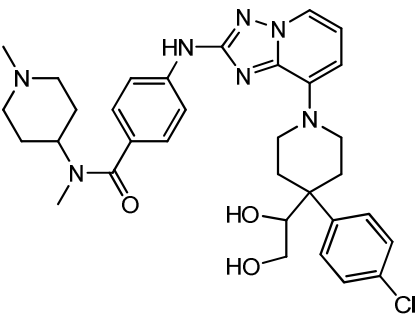
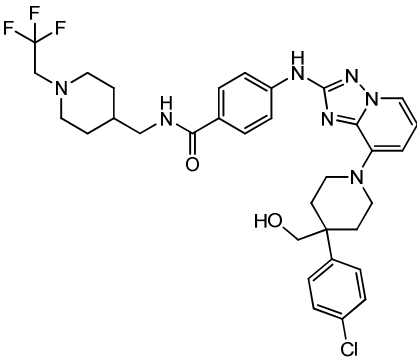
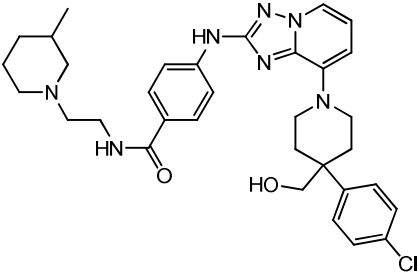
1- 249		4-[(8-benzyloxi- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il)amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1- 250		4-[[8-[4-(4- clorofenil)-4-[(E)- metoxiiminometil]-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1- 251		4-[[8-[4- (hidroximetil)-4-(4- metilsulfanilfenil)-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1- 252		4-[[8-[4-(4- clorofenil)-4-(1- hidroxietil)-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida

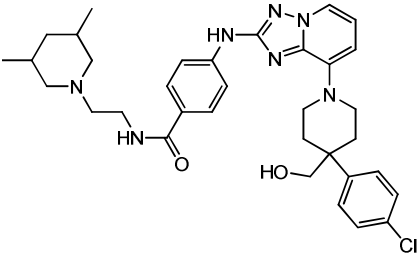
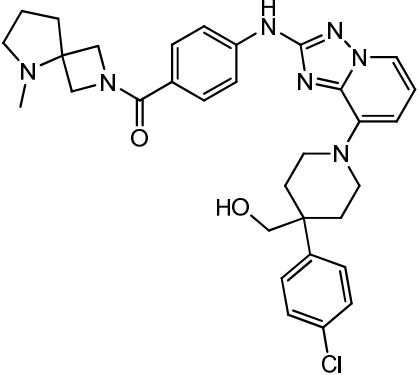
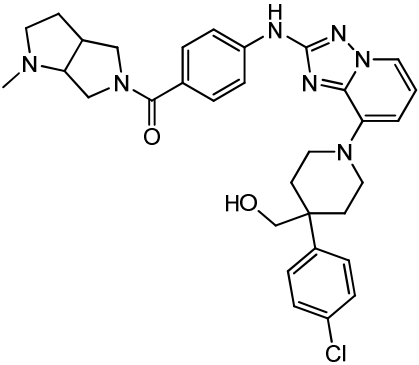
1-253		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-254		2-[4-(4-clorofenil)-1-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-4-piperidil]acetato de etilo
1-255		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; ácido fórmico
1-256		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; ácido fórmico

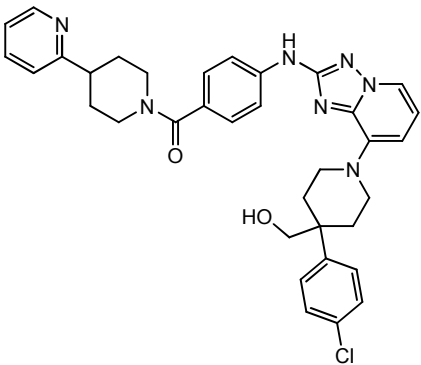
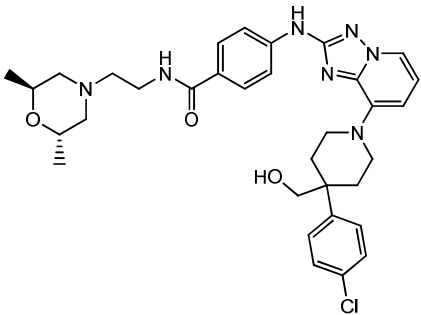
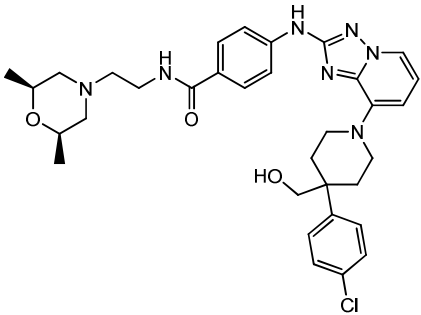
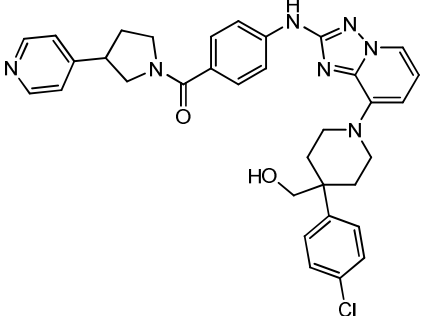
1-257		4-[[8-[4-(cianometil)-4-ciclopentil-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-258		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(metoximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; ácido fórmico
1-259		N-bencil-4-metil-1-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-carboxamida
1-260		4-[[8-(4-acetamido-4-metil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

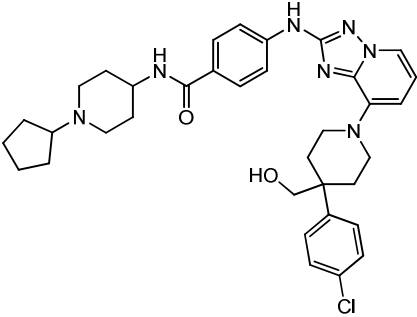
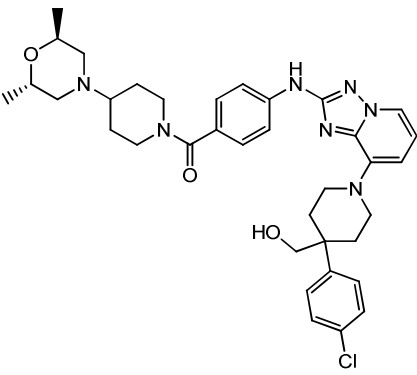
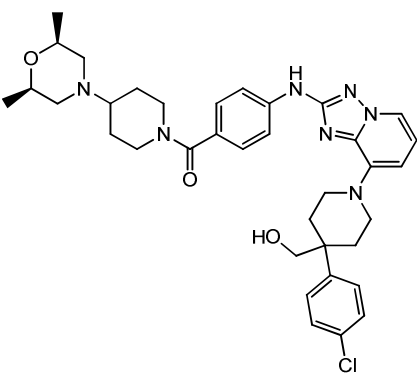
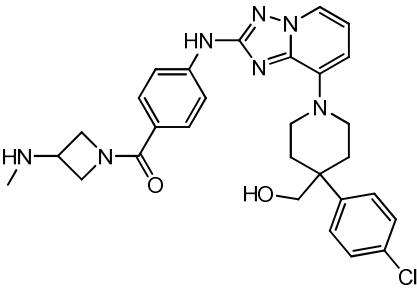
1-261		4-[[8-[4- [bencenosulfonil(me til)amino]-4-metil-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1-262		4-[[8-[4-(4- clorofenil)-4-metil-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1-263		4-[[8-[4-(4-cloro-3- fluoro-fenil)-4- (cianometil)-1- piperidil]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida
1-264		4-[[8-[(3-bencil-2- oxo-1,3-benzoxazol- 5-il)oxi]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-il]amino]- N-metil-N-(1-metil-4- piperidil)benzamida

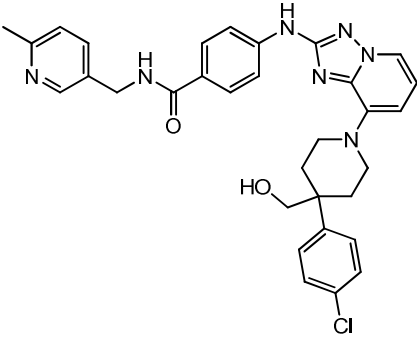
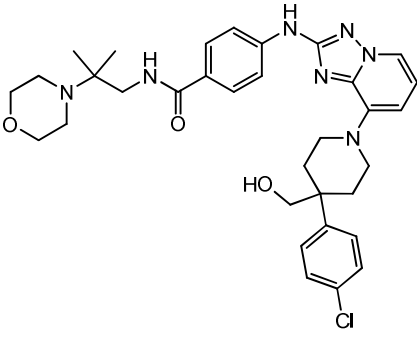
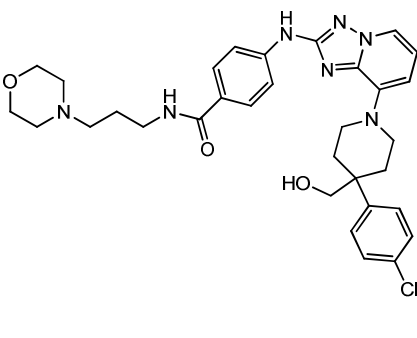
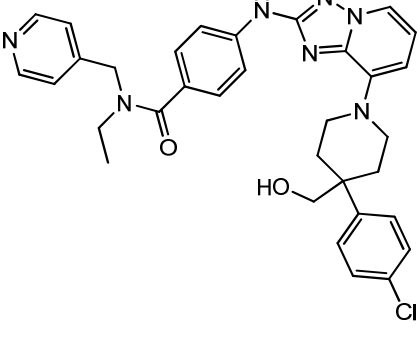
1- 265		4-[[8-[4-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; ácido fórmico
1- 266		4-[[8-[4-(hidroximetil)-4-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1- 267		4-[[8-[4-[4-(difluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1- 268		4-[[8-[4-(acetamidometil)-4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

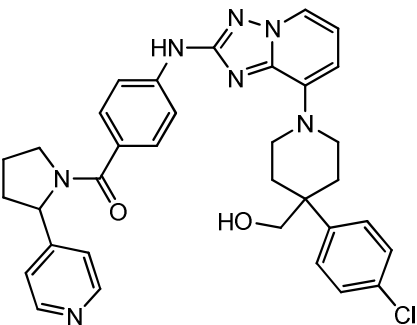
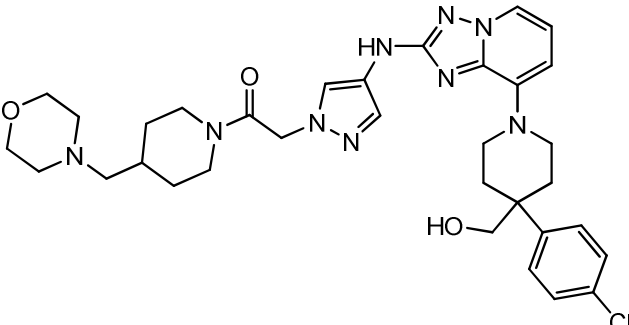
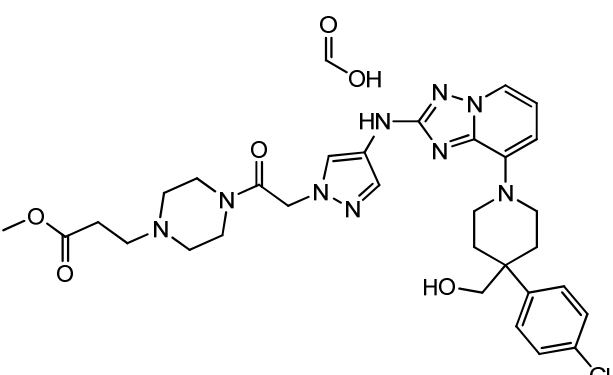
1- 269		ácido 4-(4-clorofenil)-1-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-carboxílico; ácido fórmico
1- 270		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(1,2-dihidroxietyl)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1- 271		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]metil]benzamida
1- 272		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(3-metil-1-piperidil)etil]benzamida

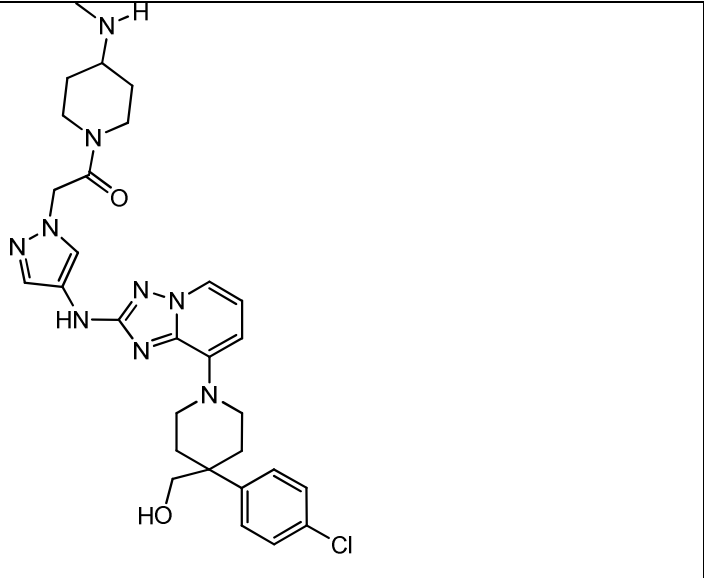
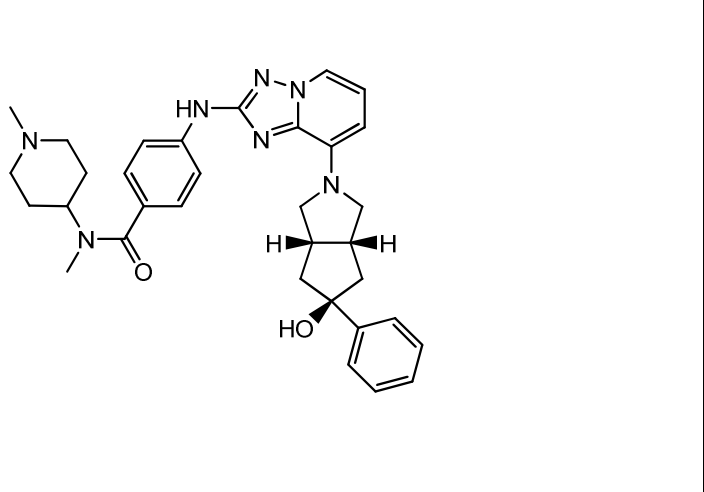
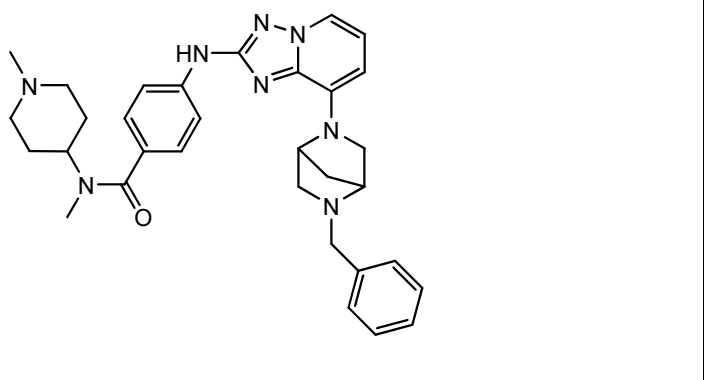
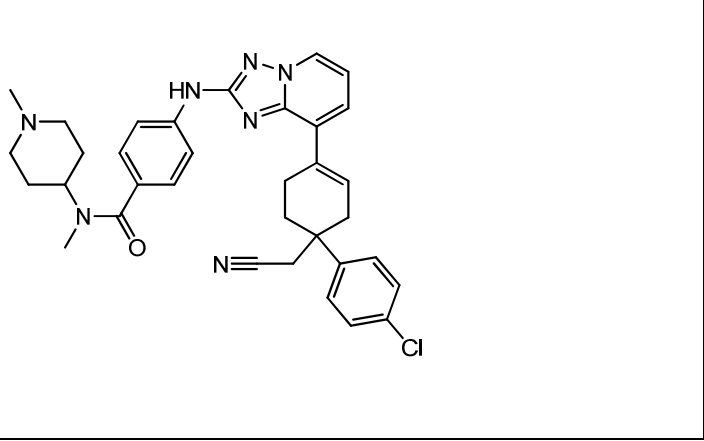
1- 273		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-(3,5-dimetil-1-piperidil)etil]benzami da
1- 274		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octa n-2-il)metanona
1- 275		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-(1-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il)metanona

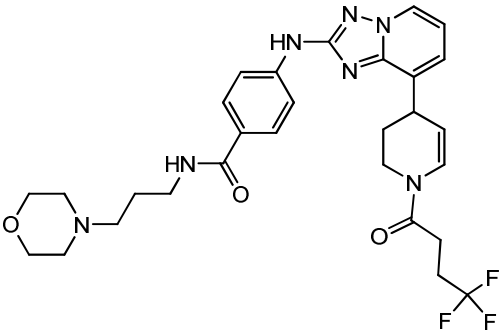
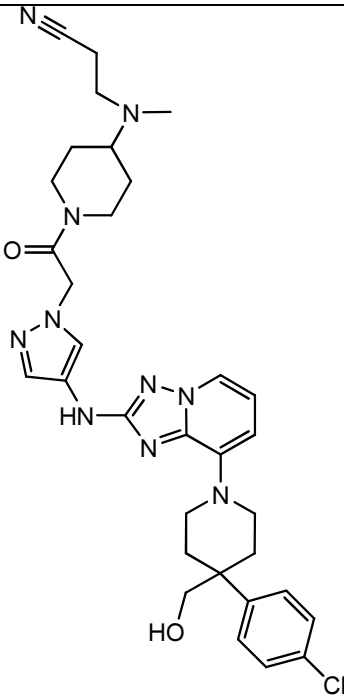
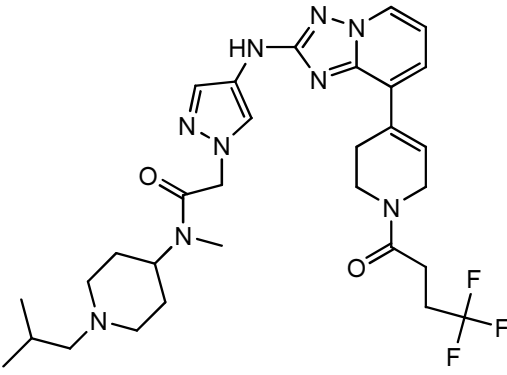
1- 276		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-(2-piridil)-1-piperidil]metanona
1- 277		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil]benzamida
1- 278		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil]benzamida
1- 279		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(4-piridil)pirrolidin-1-il]metanona

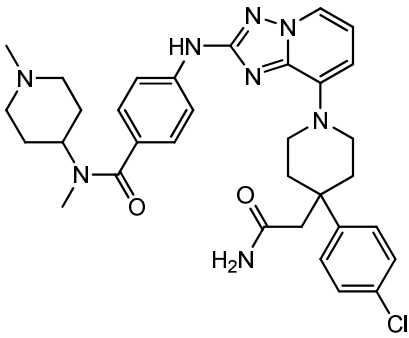
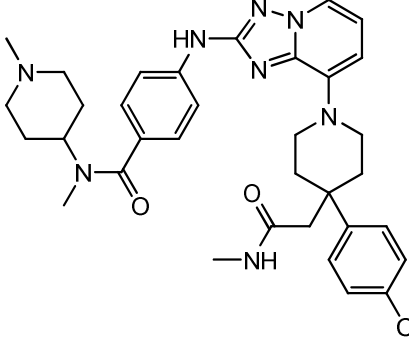
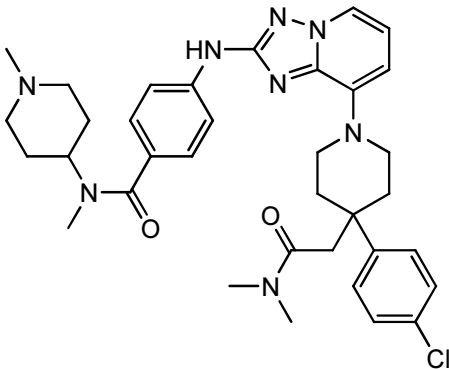
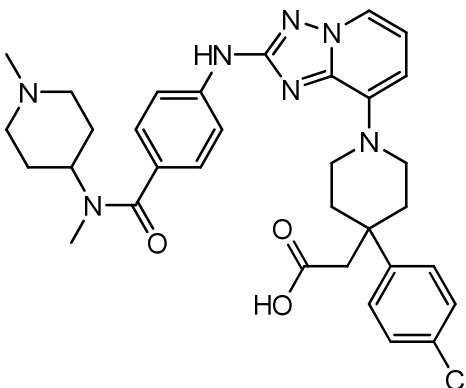
1-280		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-ciclopentil-4-piperidil)benzamida
1-281		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-piperidil]metanona
1-282		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-piperidil]metanona
1-283		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(metilamino)azetidil-1-il]metanona

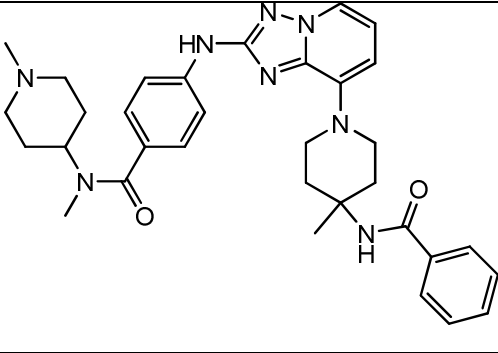
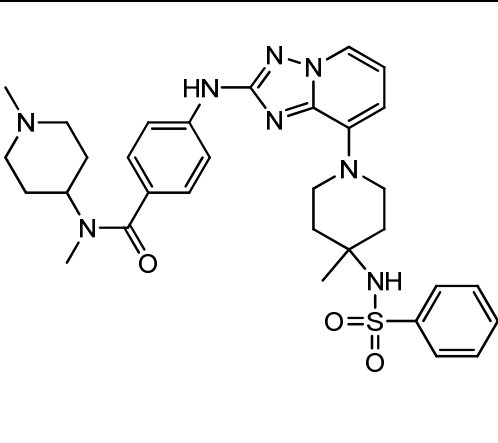
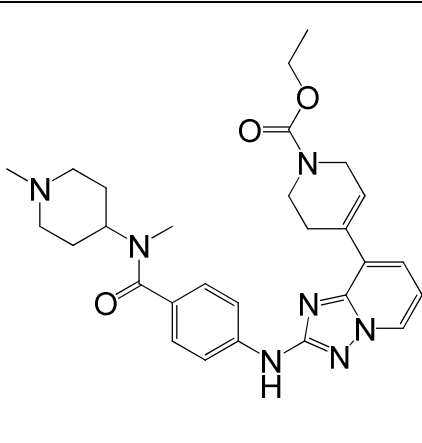
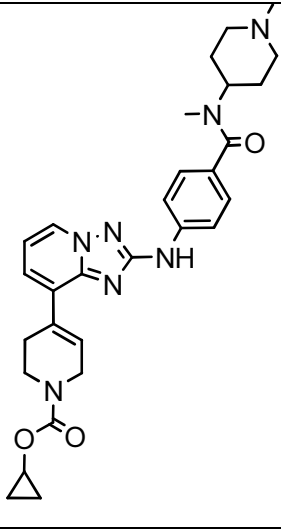
1-284		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-[(6-metil-3-piridil)metil]benzami da
1-285		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-metil-2-morfolino-propil)benzamida
1-286		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(3-morfolinopropil)benz amida
1-287		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-etil-N-(4-piridilmetil)benzamid a

1- 288		[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[2-(4-piridil)pirrolidin-1-il]metanona
1- 289		2-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]-1-[4-(morfolinometil)-1-piperidil]etanona
1- 290		ácido fórmico; 3-[4-[2-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]piperazin-1-il]propanoato de metilo

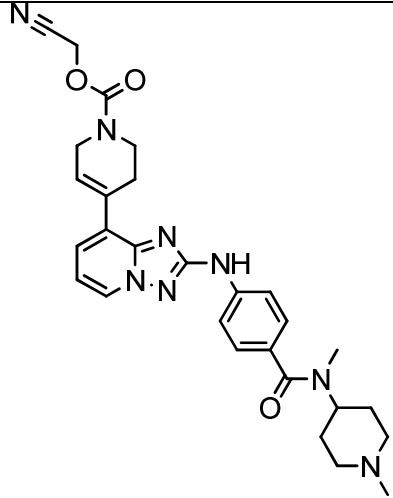
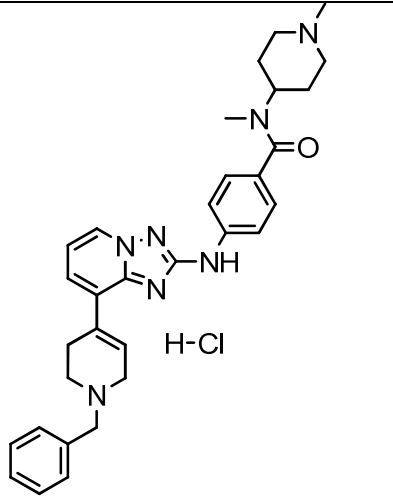
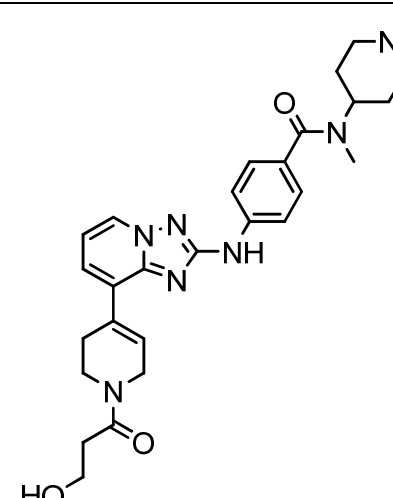
1-291		2-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]-1-[4-(metilamino)-1-piperidil]etanona
1-292		4-[[8-[(3aR,6aS)-5-hidroxi-5-fenil-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-293		4-[[8-(5-bencil-2,5-diazabicclo[2.2.1]heptan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-294		4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)ciclohexen-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

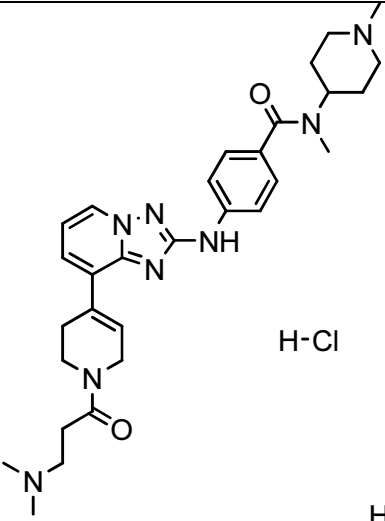
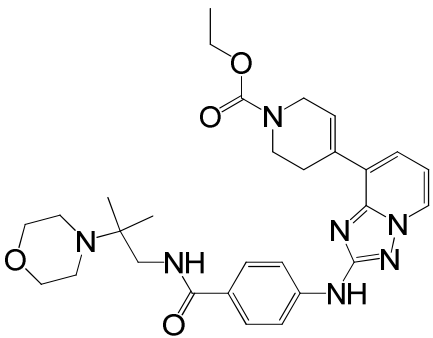
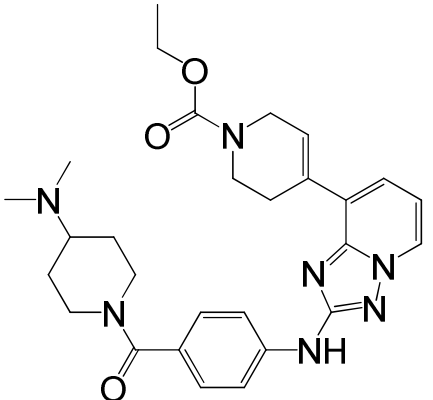
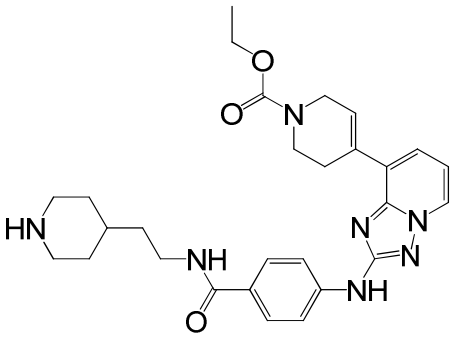
1- 295		N-(3-morfolinopropil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,4-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
1- 296		3-[[1-[2-[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]propanonitrilo
1- 297		N-(1-isobutil-4-piperidil)-N-metil-2-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acetamida

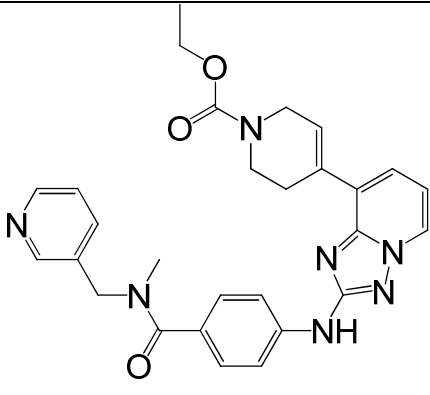
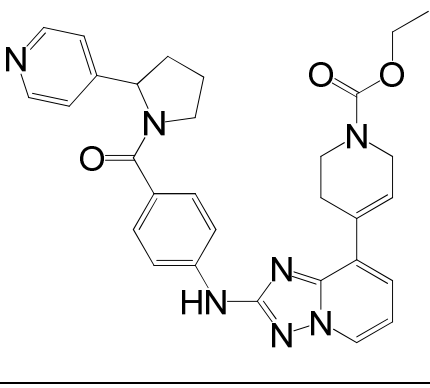
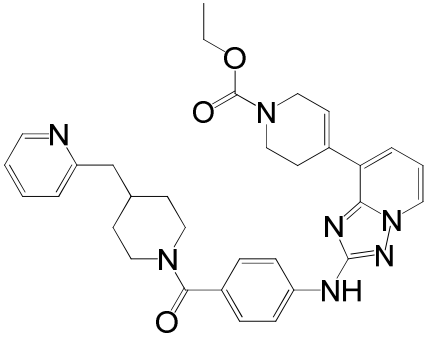
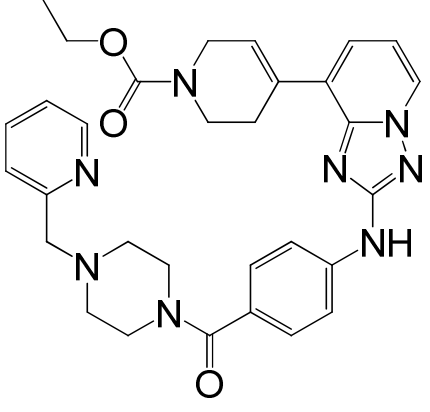
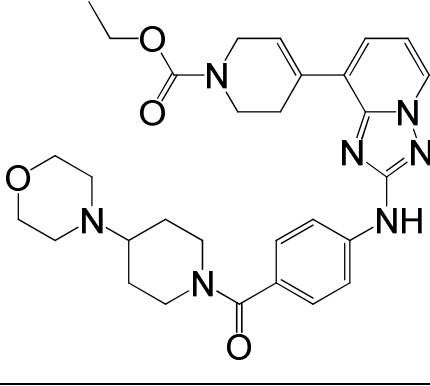
1-298		4-[[8-[4-(2-amino-2-oxo-ethyl)-4-(4-chlorophenyl)-1-piperidyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-299		4-[[8-[4-(4-chlorophenil)-4-[2-(metilamino)-2-oxo-etil]-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-300		4-[[8-[4-(4-chlorophenil)-4-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-301		ácido 2-[4-(4-chlorophenil)-1-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-4-piperidil]acético

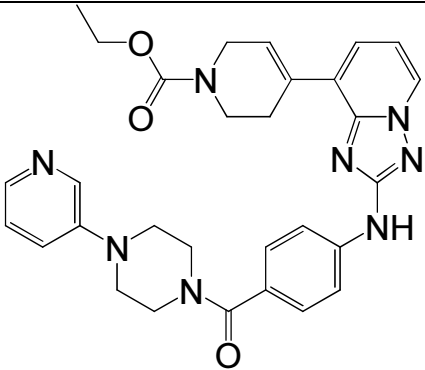
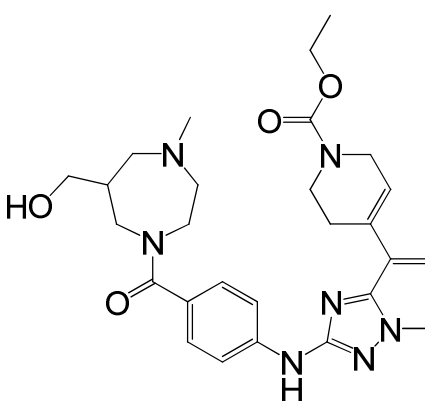
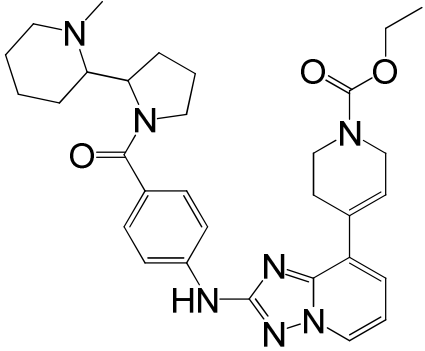
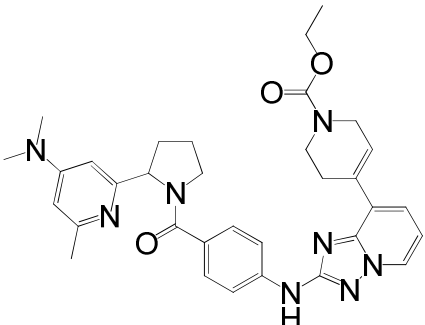
1-302		4-[[8-(4-benzamido-4-metil-1-piperidil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
1-303		4-[[8-[4-(bencenosulfonamid o)-4-metil-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-1		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]a nilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-2		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]a nilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de ciclopropilo

2-3		4-[[8-[1-(3-hidroxi-3-metil-butanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-4		4-[[8-[1-(2-ciclopropilacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-5		4-[[8-[1-(3-cianoazetidil-1-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-6		4-[[8-[1-(2-cianoacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

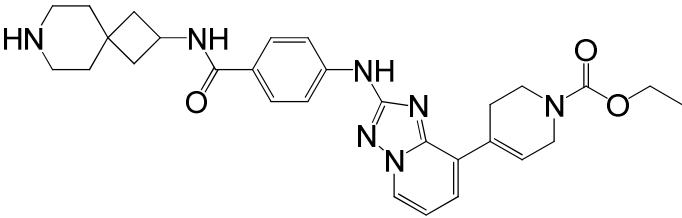
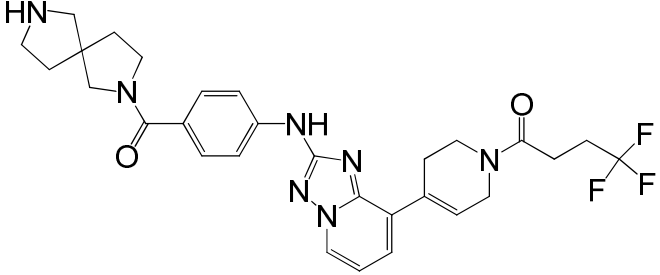
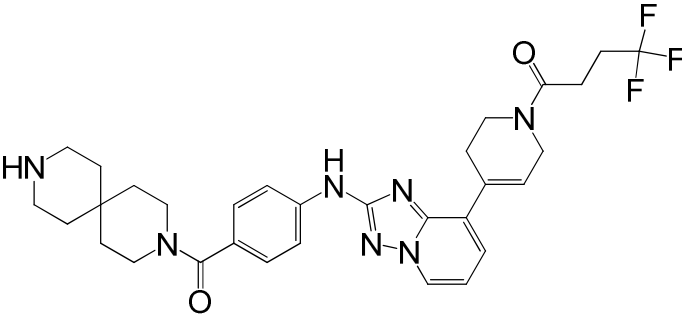
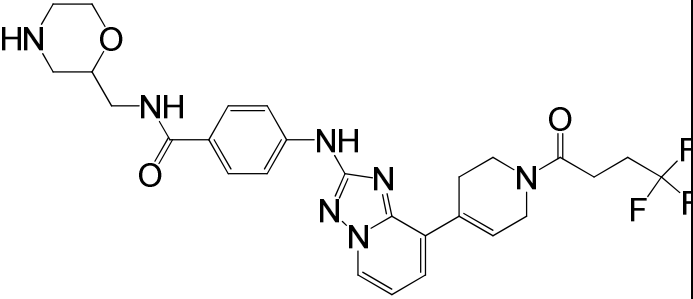
2-7		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de cianometilo
2-8		4-[[8-(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; clorhidrato
2-9		4-[[8-[1-(3-hidroxiopropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

2-10	 H·Cl HCl	4-[[8-[1-[3-(dimetilamino)propionil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida; diclorhidrato
2-11		4-[2-[4-[(2-metil-2-morfolino-propil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-12		4-[2-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-13		4-[2-[4-[2-(4-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-14		4-[2-[4-[metil(3-piridilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-15		4-[2-[4-[2-(4-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-16		4-[2-[4-[4-(2-piridilmetil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-17		4-[2-[4-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-18		4-[2-[4-(4-morfolinopiperidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

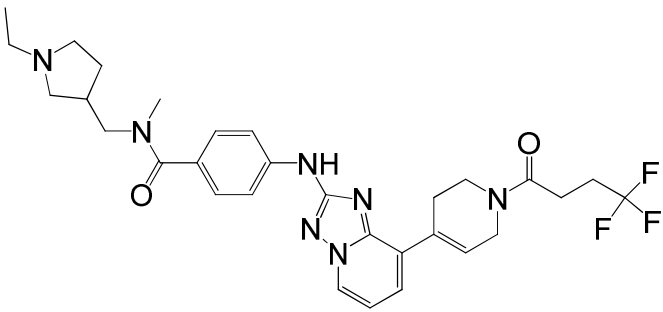
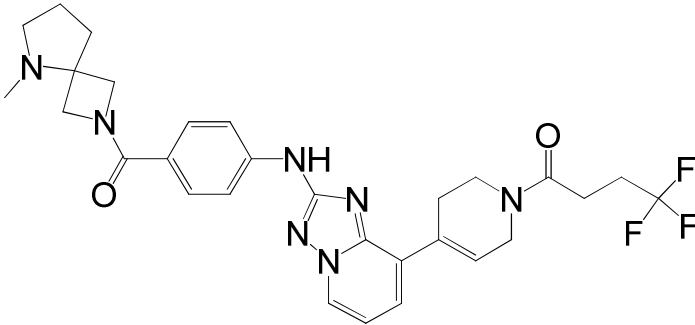
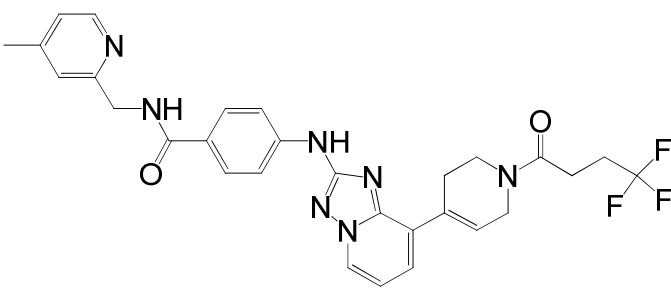
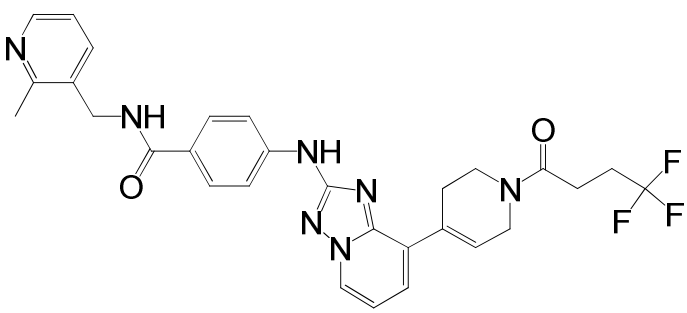
2-19		4-[2-[4-[4-(3-piridil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-20		4-[2-[4-[6-(hidroximetil)-4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-21		4-[2-[4-[2-(1-metil-2-piperidil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-22		4-[2-[4-[2-[4-(dimetilamino)-6-metil-2-piridil]pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

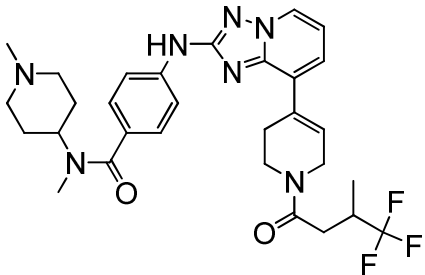
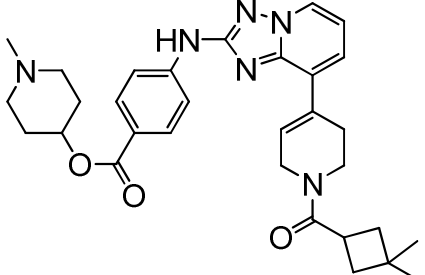
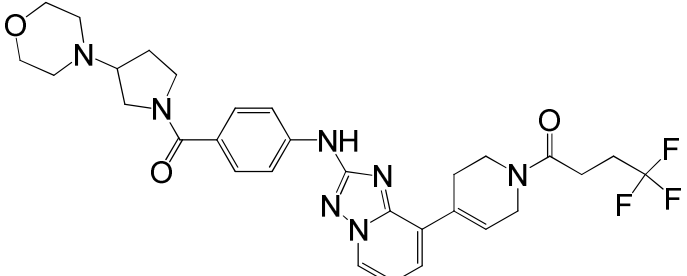
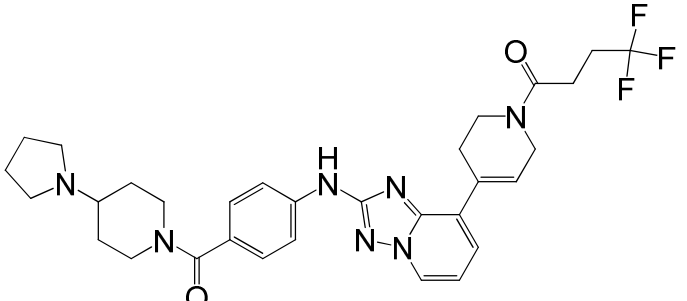
2-23		4-[2-[4-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nono-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-24		4-[2-[4-(2-metilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-25		4-[2-[4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-26		4-[2-[4-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

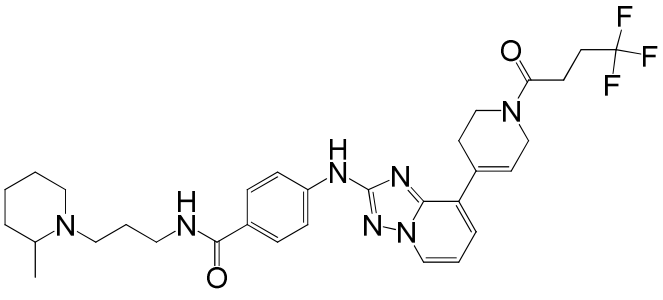
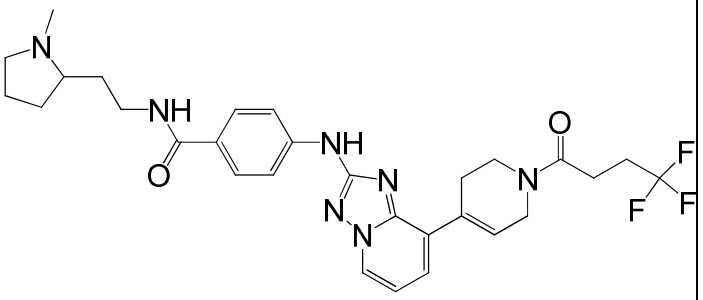
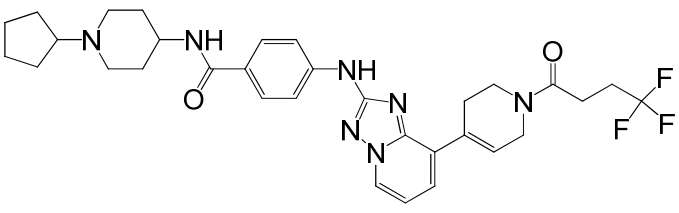
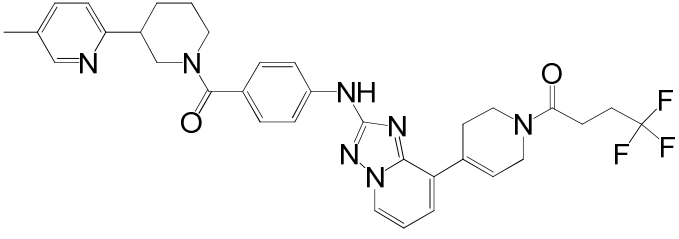
2-27		4-[2-[4-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-ylcarbamoyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-28		1-[4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-29		1-[4-[2-[4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-30		N-(morfolin-2-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

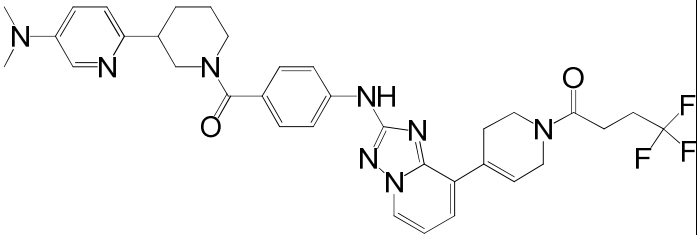
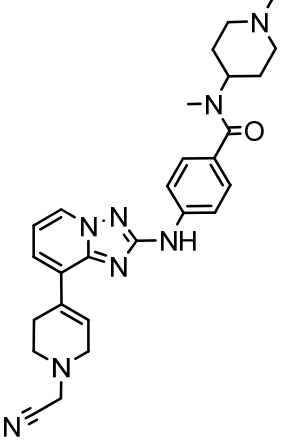
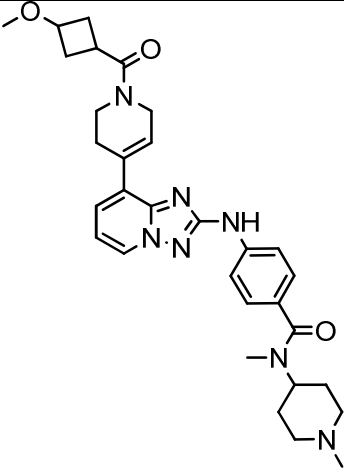
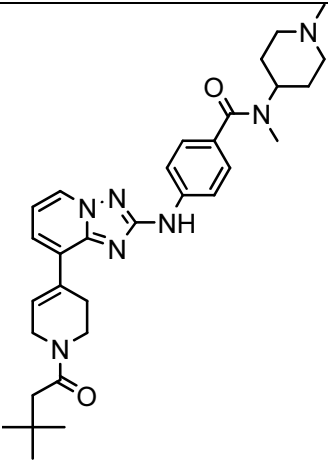
2-31		N-[2-(metilamino)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-32		N-(2-piperazin-1-ilet)l)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-33		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(hidroximetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-34		1-[4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

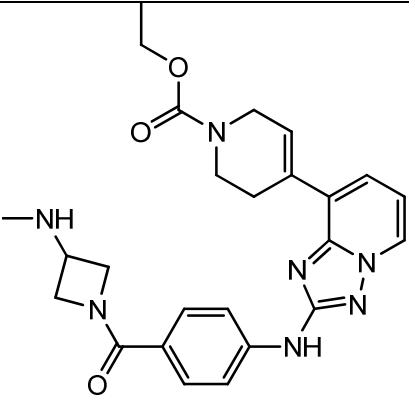
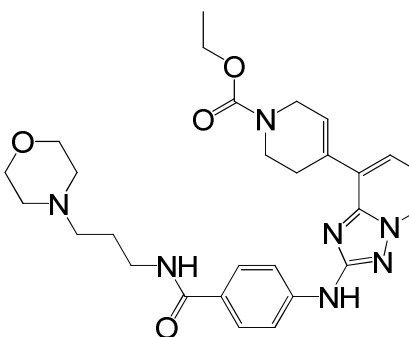
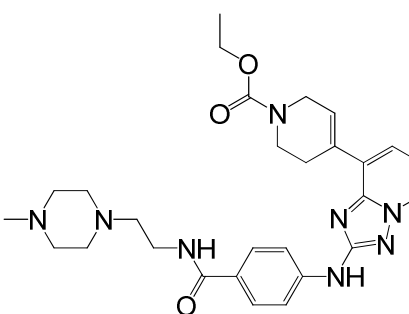
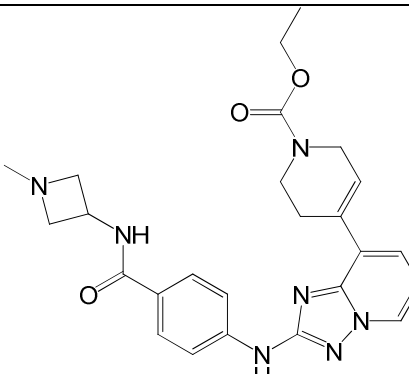
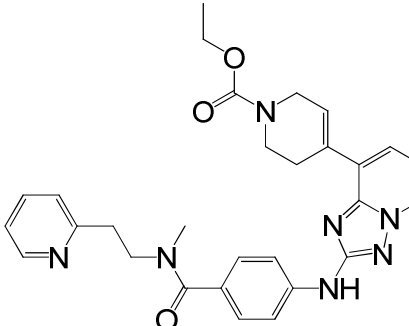
2-35		1-[4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-36		N-metil-N-(3-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-37		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nono-3-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-38		1-[4-[2-[4-[(3aS,6aS)-1-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrolo-5-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

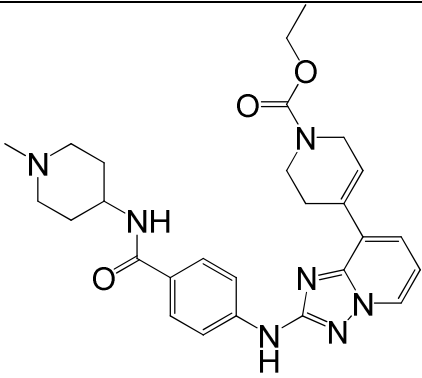
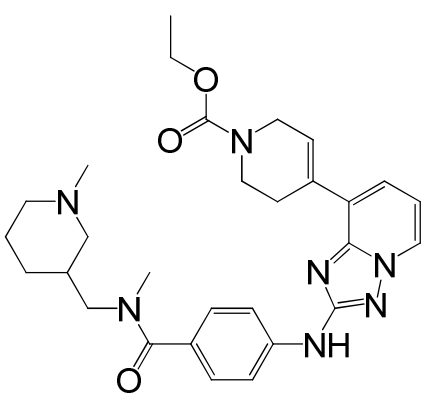
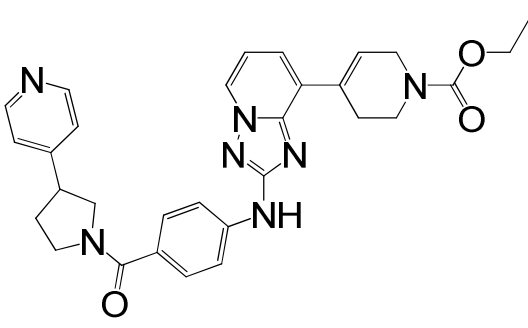
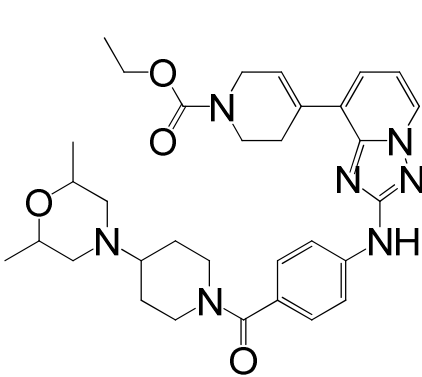
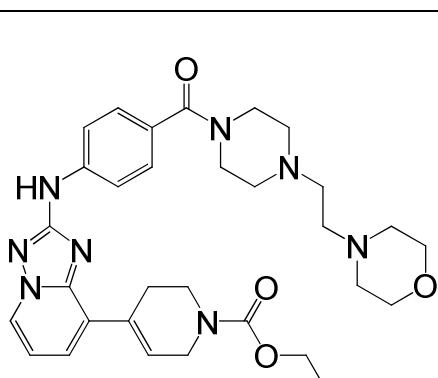
2-39		N-[(1-etilpirrolidin-3-il)metil]-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-40		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-41		N-[(4-metil-2-piridil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-42		N-[(2-metil-3-piridil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

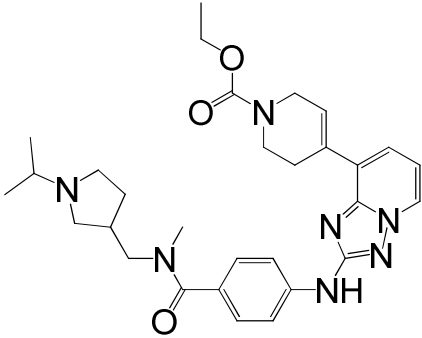
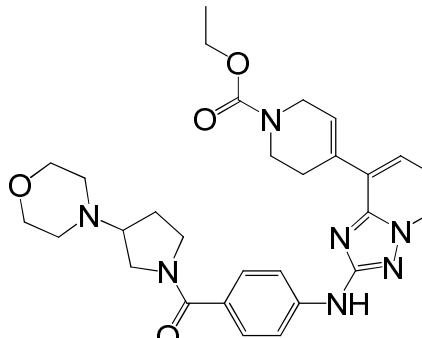
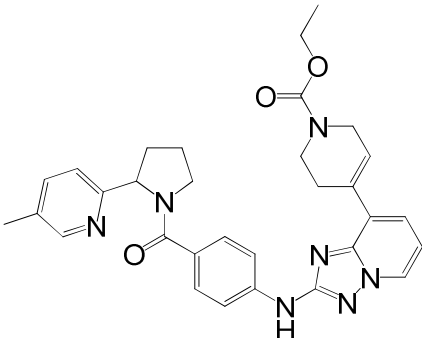
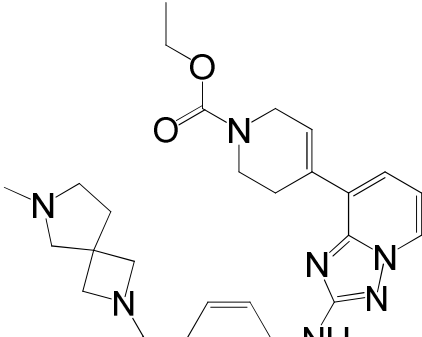
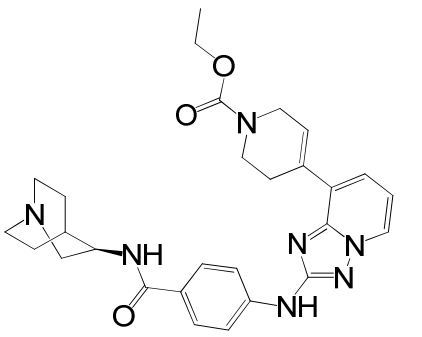
2-43		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-44		4-[[8-[1-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoato de (1-metil-4-piperidilo)
2-45		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-morfolinopirrolidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-46		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

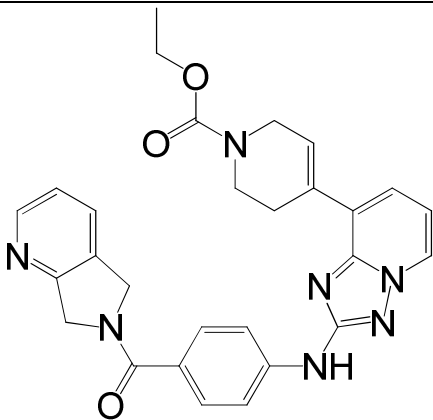
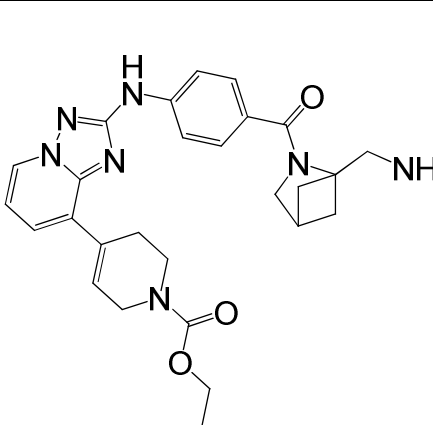
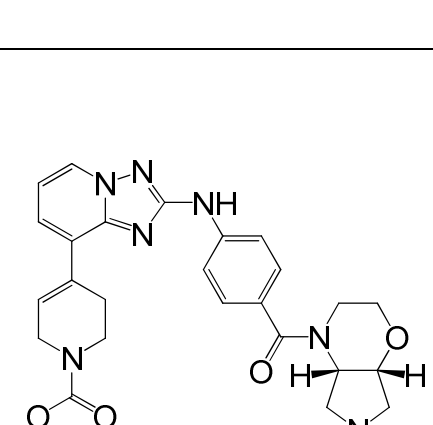
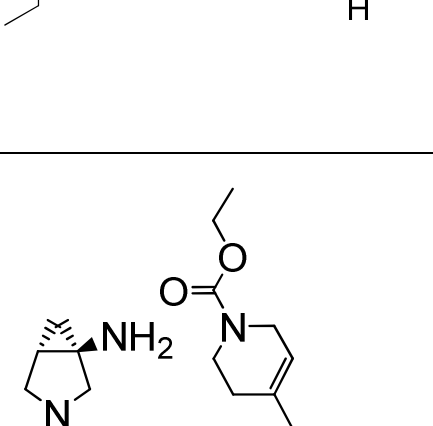
2-47		N-[3-(2-metil-1-piperidil)propil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-48		N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-49		N-(1-ciclopentil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-50		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(5-metil-2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

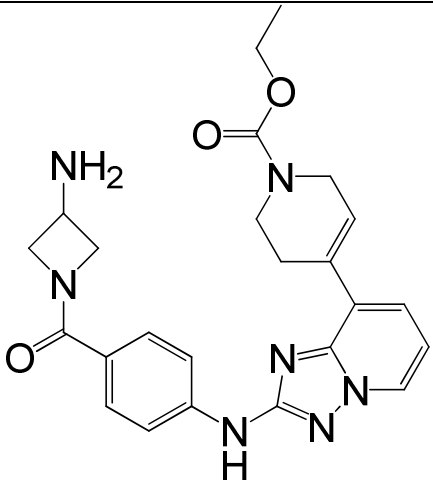
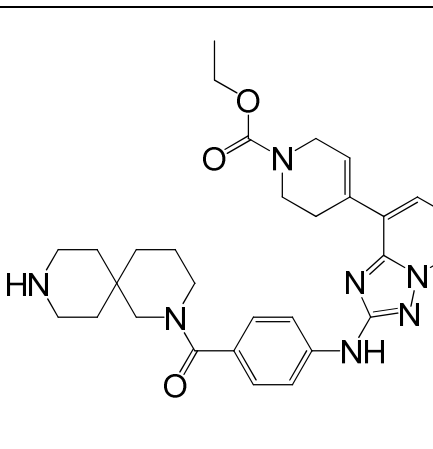
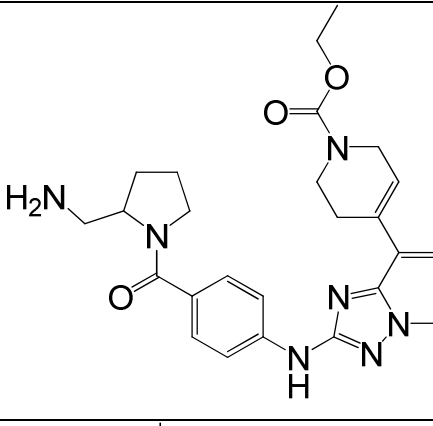
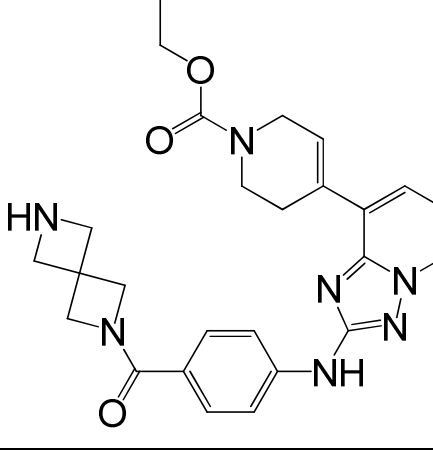
2-51		1-[4-[2-[4-[3-[5-(dimetilamino)-2-piridil]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-52		4-[[8-[1-(cianometil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-53		4-[[8-[1-(3-metoxiciclobutanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-54		4-[[8-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

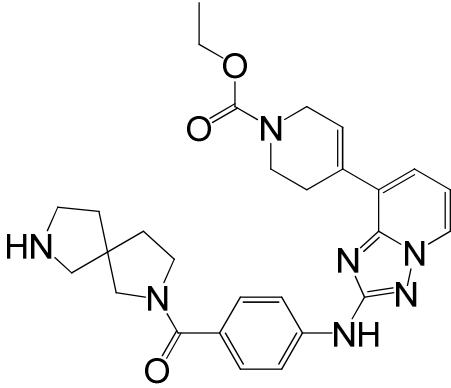
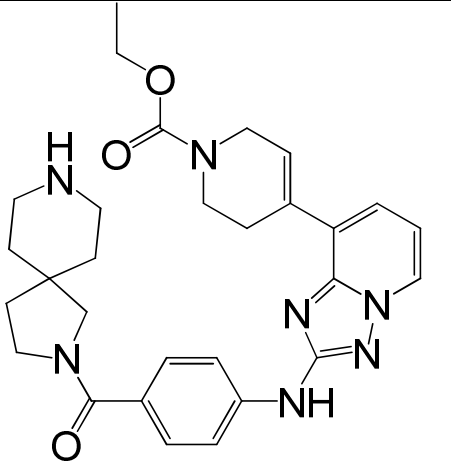
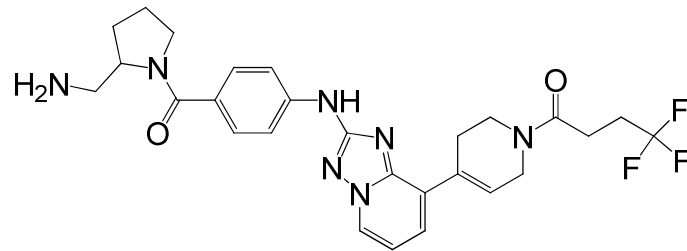
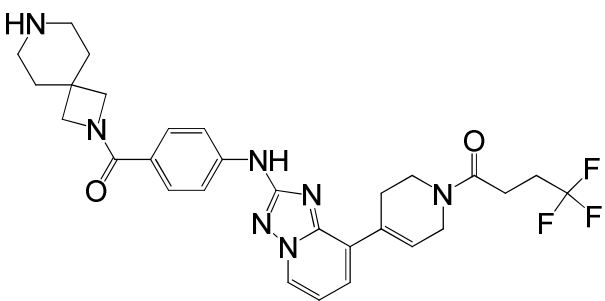
2-55		4-[2-[4-[3-(metilamino)azetidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-56		4-[2-[4-(3-morfolinopropilcarbamoyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-57		4-[2-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilcarbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-58		4-[2-[4-[(1-metilazetidin-3-il)carbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-59		4-[2-[4-[metil-[2-(2-piridil)etil]carbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

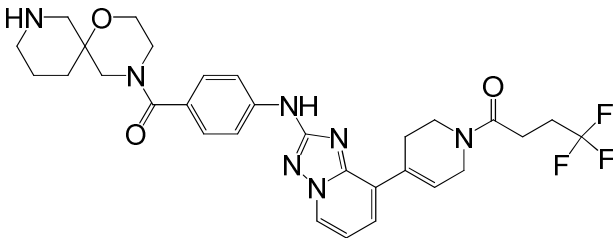
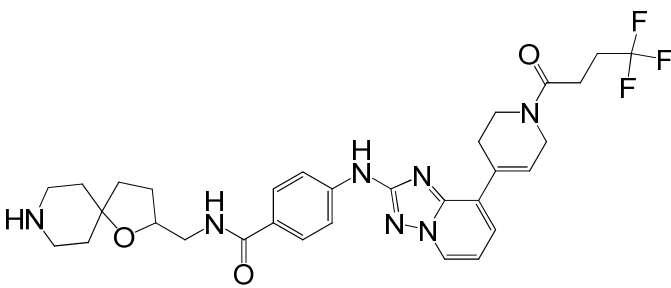
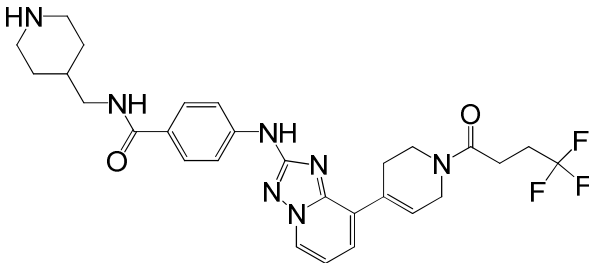
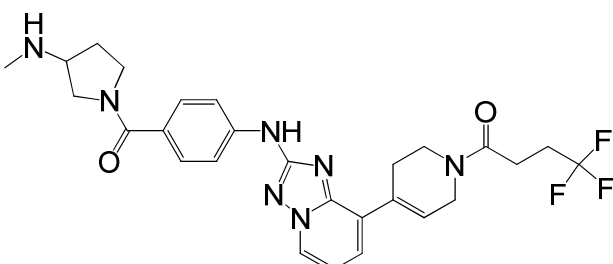
2-60		4-[2-[4-[(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-61		4-[2-[4-[metil-[(1-metil-3-piperidil)metil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-62		4-[2-[4-[3-(4-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-63		4-[2-[4-[4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-64		4-[2-[4-[4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

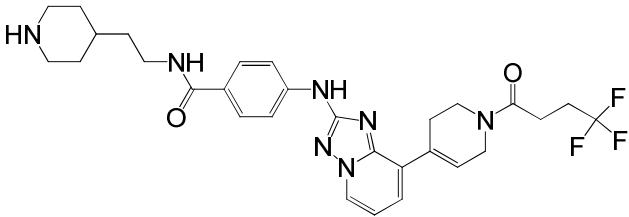
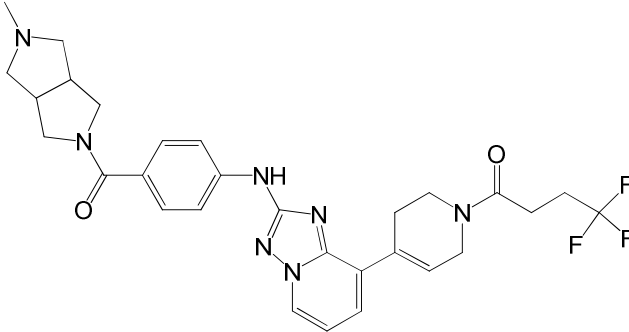
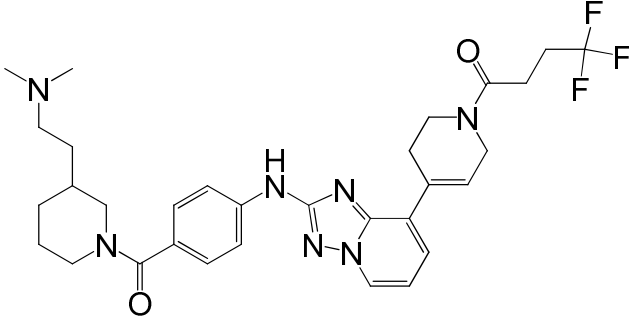
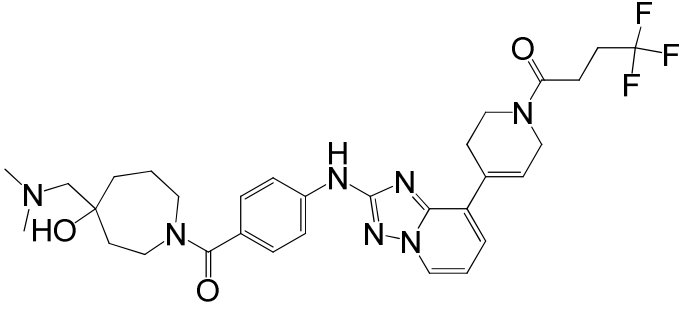
2-65		4-[2-[4-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil-metil-carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-66		4-[2-[4-(3-morfolinopirrolidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-67		4-[2-[4-[2-(5-metil-2-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-68		4-[2-[4-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-69		4-[2-[4-[(3R)-quinuclidin-3-il]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

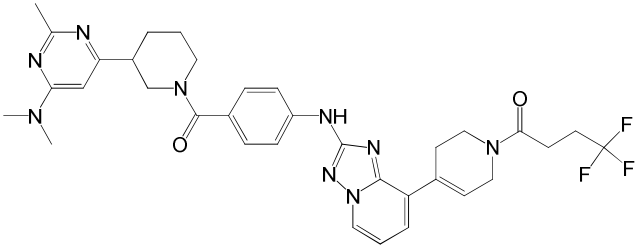
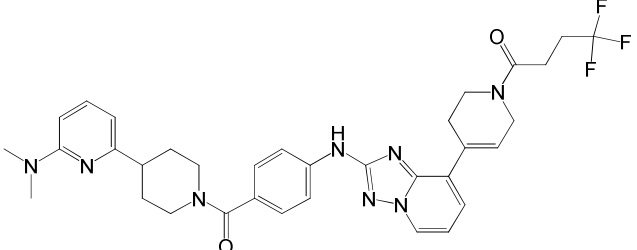
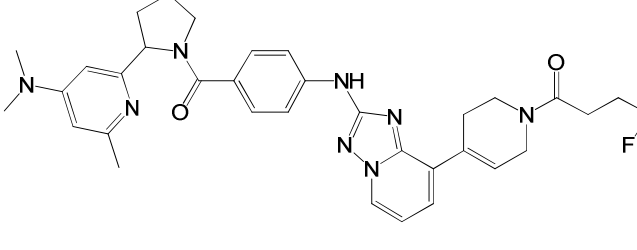
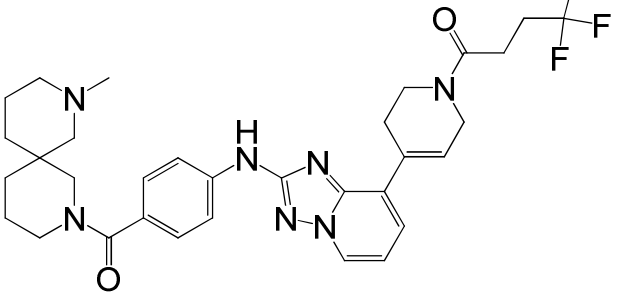
2-70		4-[2-[4-(5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-71		4-[2-[4-(4-(aminometil)-3-azabicyclo[2.1.1]hexano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-72		4-[2-[4-[(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-73		4-[2-[4-[(1S,5R)-5-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

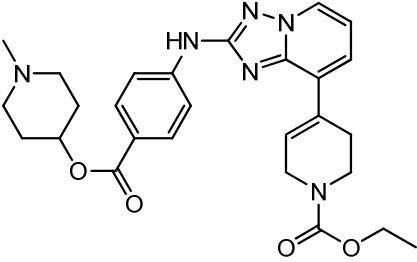
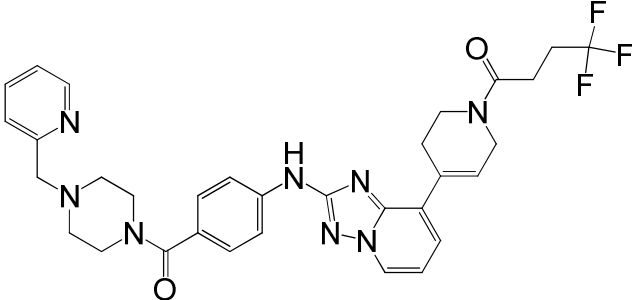
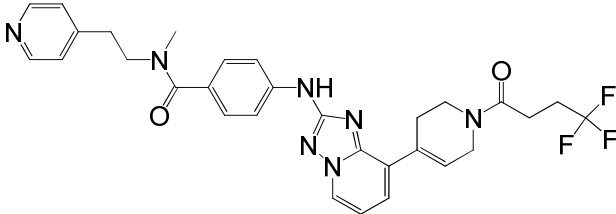
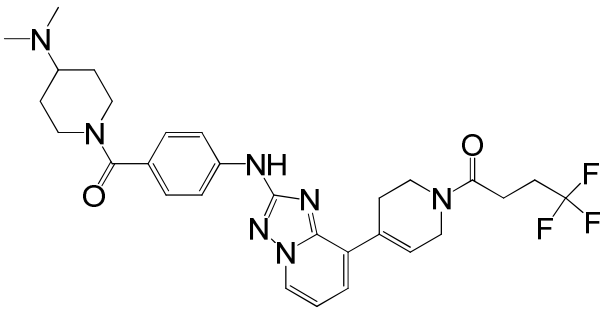
2-74		4-[2-[4-(3-aminoazetidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-75		4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-76		4-[2-[4-[2-(aminometil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-77		4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

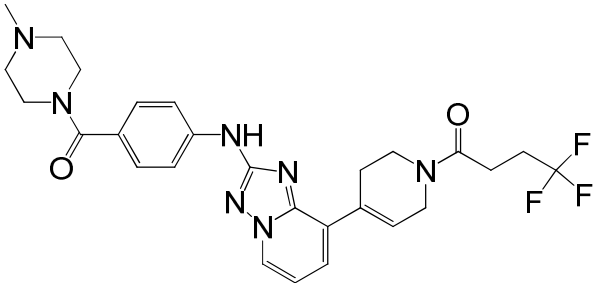
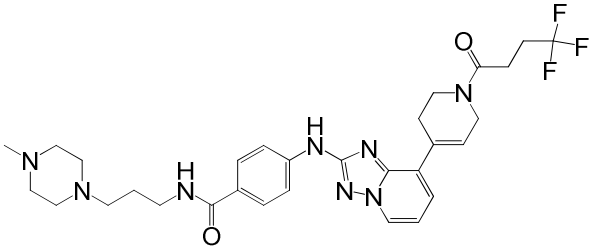
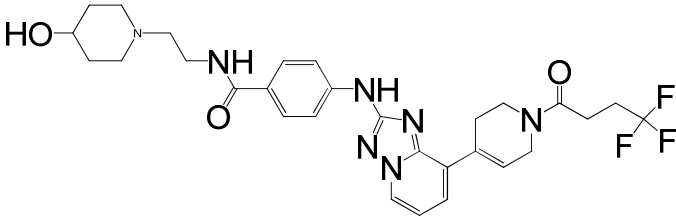
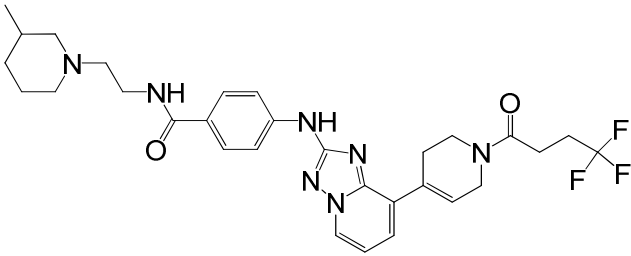
2-78		4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-79		4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-80		1-[4-[2-[4-[2-(aminometil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-81		1-[4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

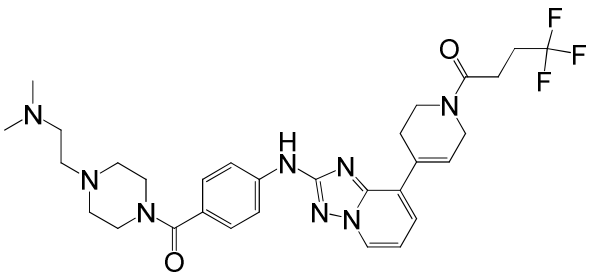
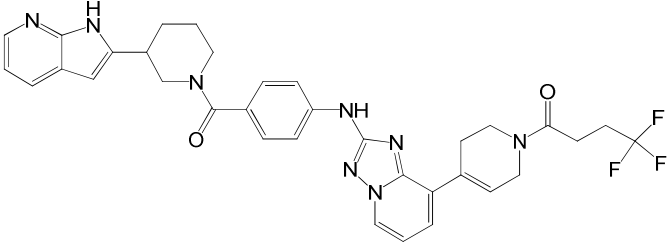
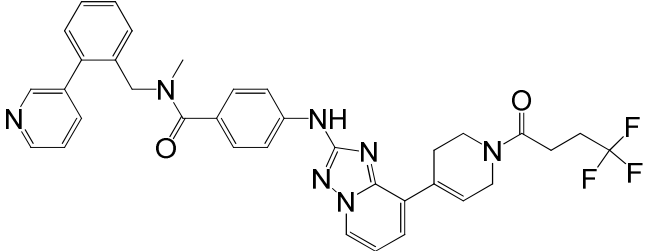
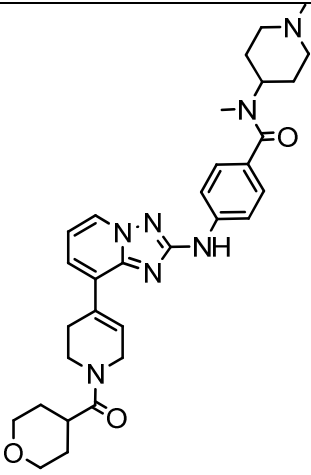
2-82		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-83		N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-84		N-(4-piperidilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-85		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

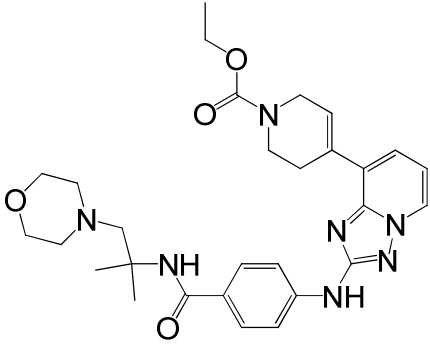
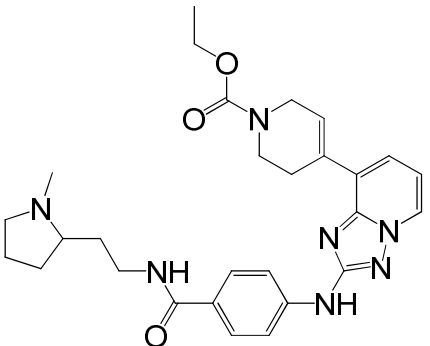
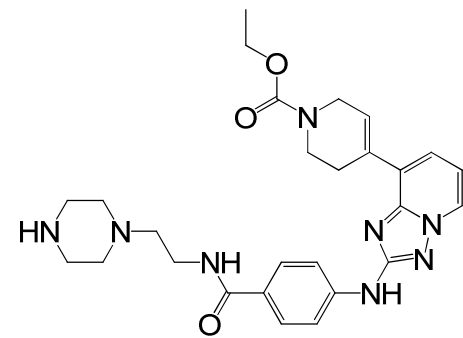
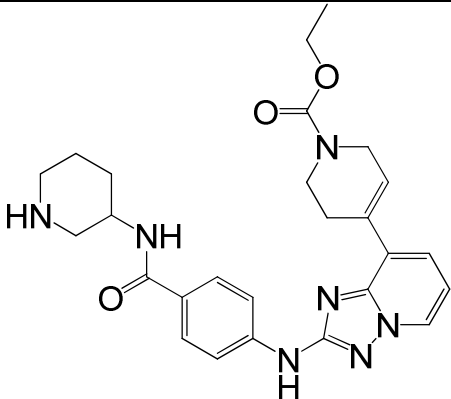
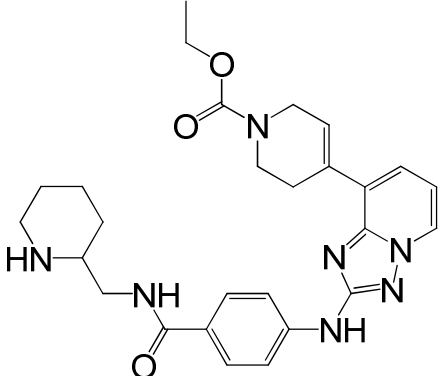
2-86		N-[2-(4-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-87		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(2-metil-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-88		1-[4-[2-[4-[3-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-89		1-[4-[2-[4-[4-[(dimetilamino)metil]-4-hidroxi-azepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

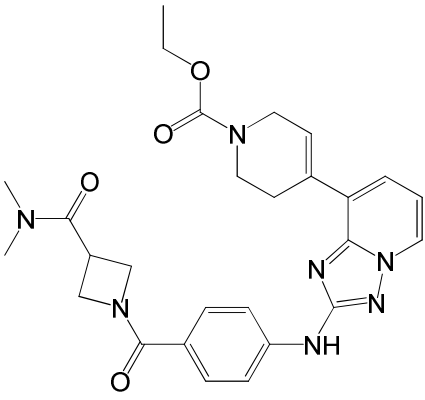
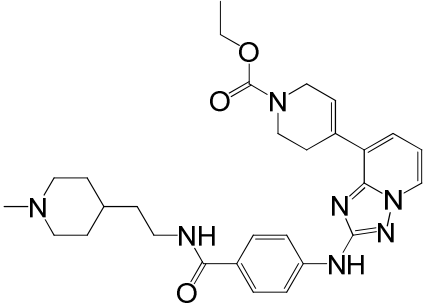
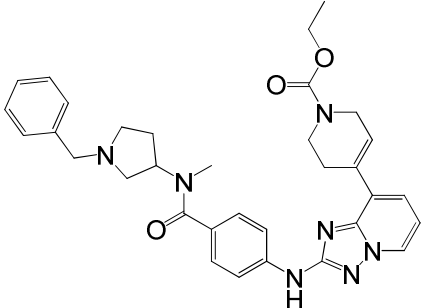
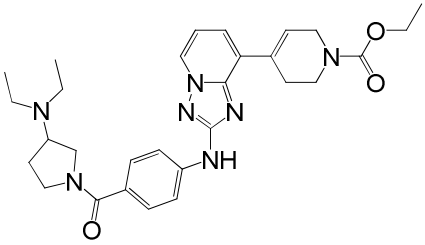
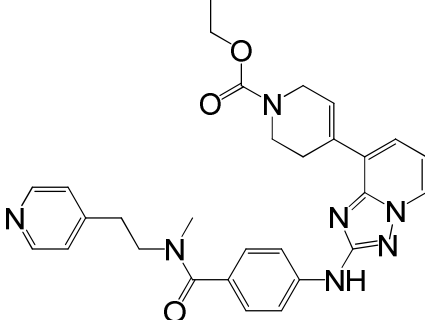
2-90		1-[4-[2-[4-[3-[6-(dimetilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-91		1-[4-[2-[4-[4-[6-(dimetilamino)-2-piridil]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-92		1-[4-[2-[4-[2-[4-(dimetilamino)-6-metil-2-piridil]pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-93		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(8-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

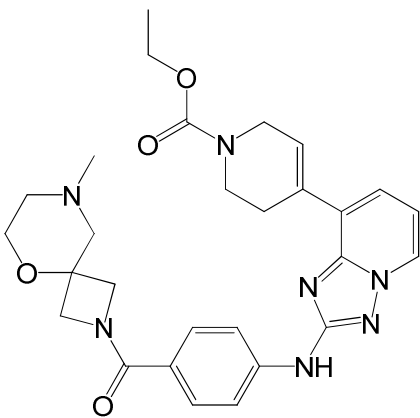
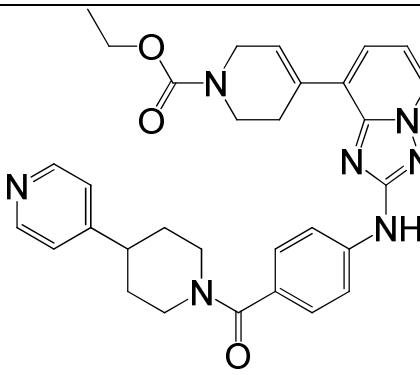
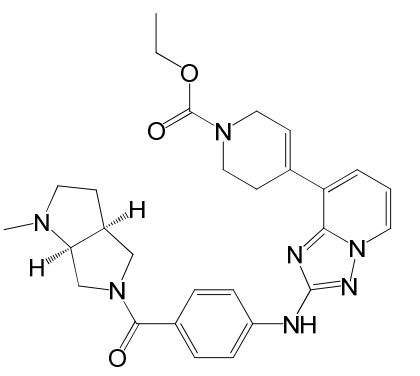
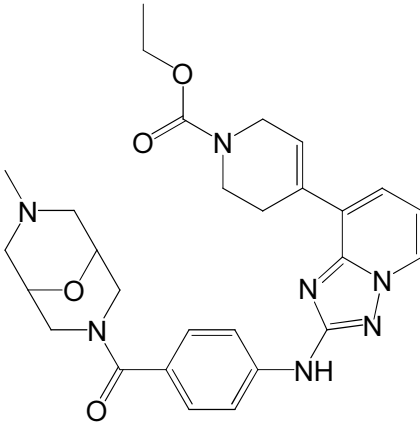
2-94		4-[2-[4-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-95		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-96		N-metil-N-[2-(4-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-97		1-[4-[2-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona

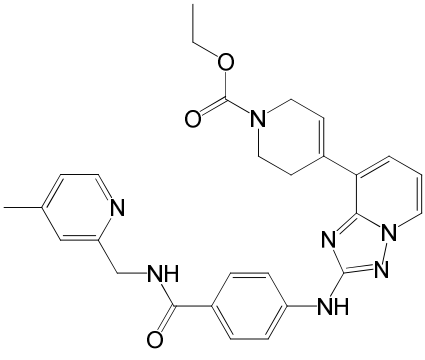
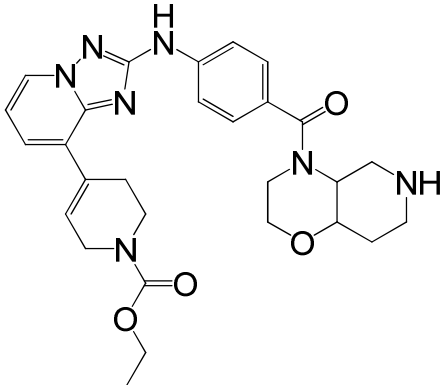
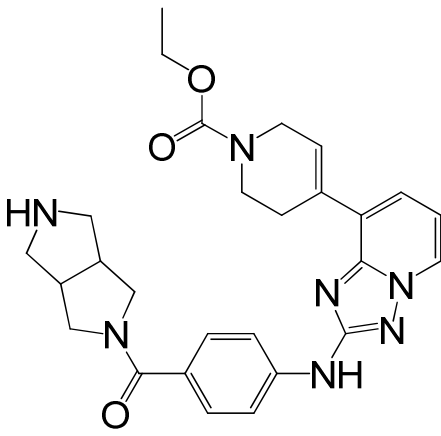
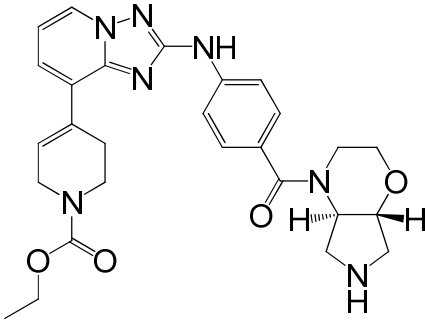
2-98		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-99		N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-100		N-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-101		N-[2-(3-metil-1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-102		1-[4-[2-[4-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-103		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-104		N-metil-N-[[2-(3-piridil)fenil]metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-105		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(tetrahidropiran-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

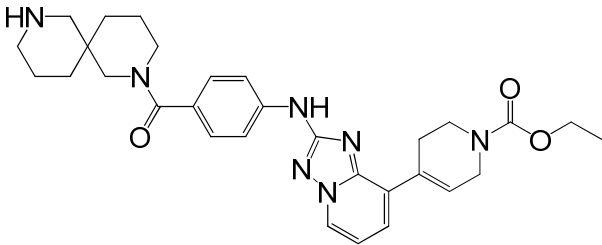
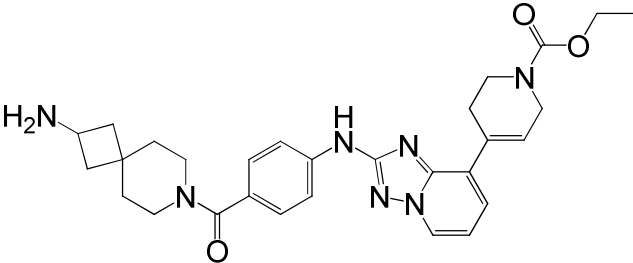
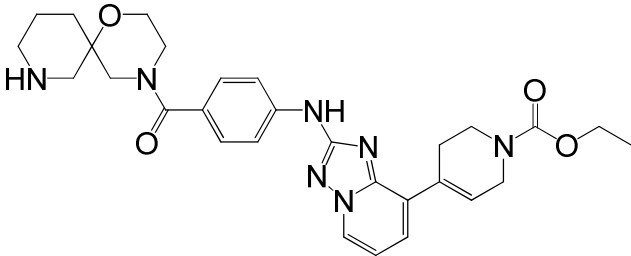
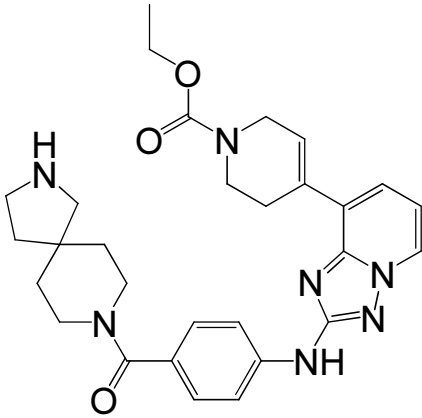
2-110		4-[2-[4-[(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-111		4-[2-[4-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-112		4-[2-[4-(2-piperazin-1-iletcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-113		4-[2-[4-(3-piperidilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-114		4-[2-[4-(2-piperidilmetilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-115		4-[2-[4-[3-(dimetilcarbamoil)azetidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-116		4-[2-[4-[2-(1-metil-4-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-117		4-[2-[4-[(1-bencilpirrolidin-3-il)-metilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-118		4-[2-[4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-119		4-[2-[4-[metil-2-(4-piridil)etil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

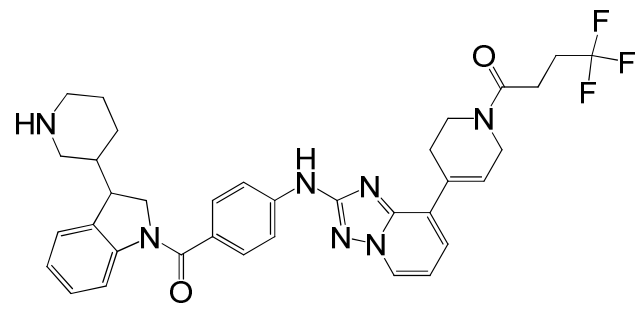
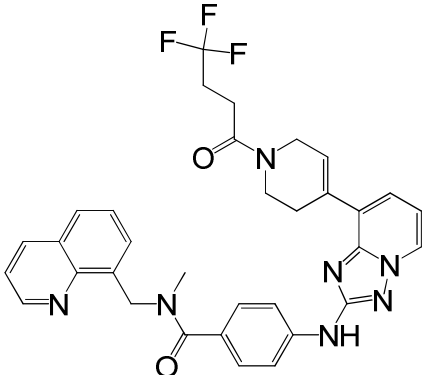
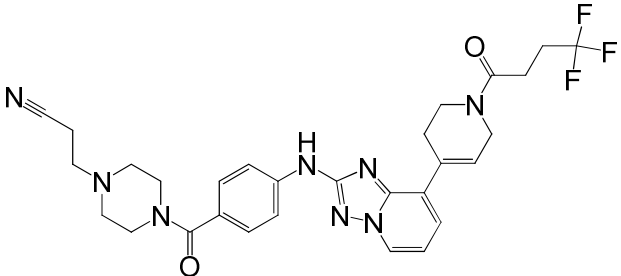
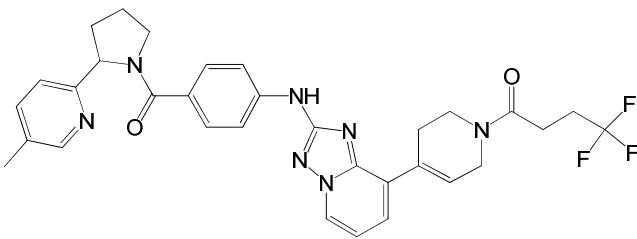
2-120		4-[2-[4-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-121		4-[2-[4-[4-(4-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-122		4-[2-[4-[(3aS,6aS)-1-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-123		4-[2-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-124		4-[2-[4-[(4-metil-2-piridil)metilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-125		4-[2-[4-(2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-126		4-[2-[4-(2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-127		4-[2-[4-[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

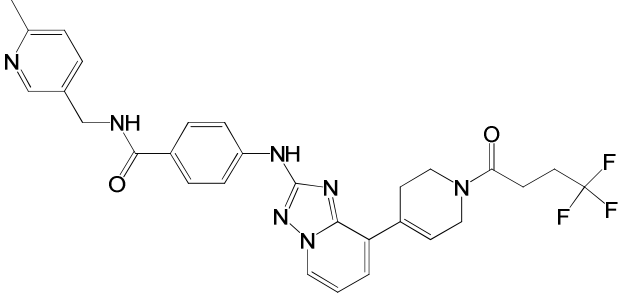
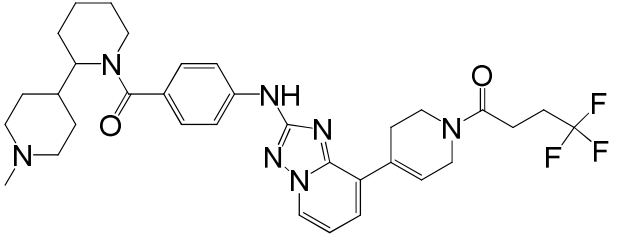
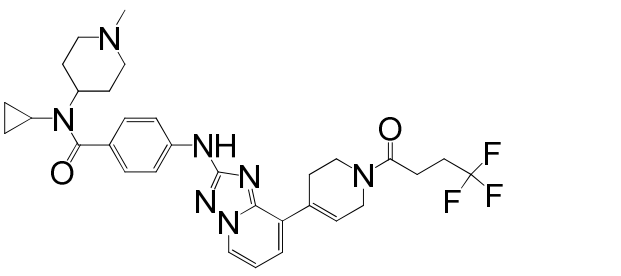
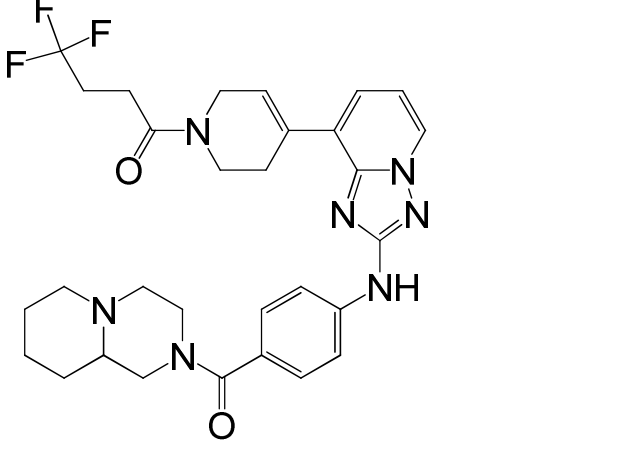
2-128		4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-129		4-[2-[4-(piperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-130		4-[2-[4-[3-(aminometil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-131		4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

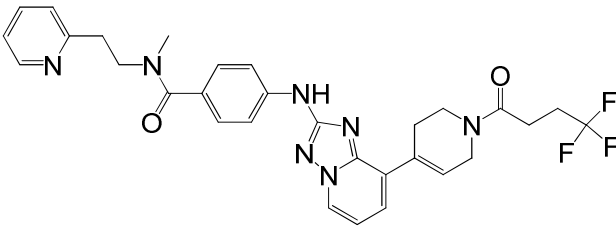
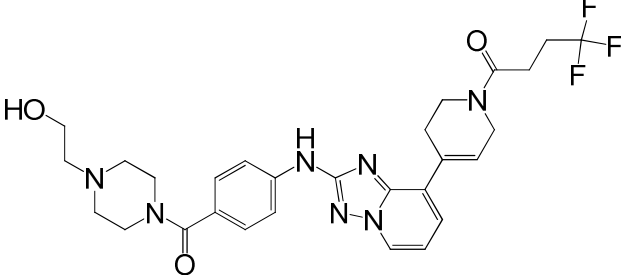
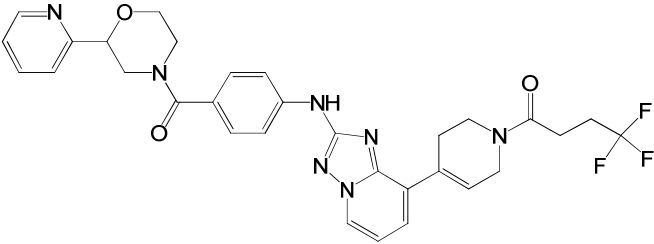
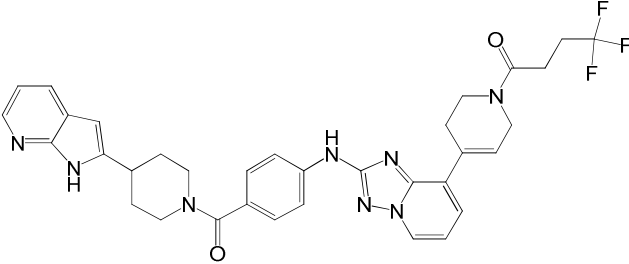
2-132		4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-133		4-[2-[4-(2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-134		4-[2-[4-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-135		4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

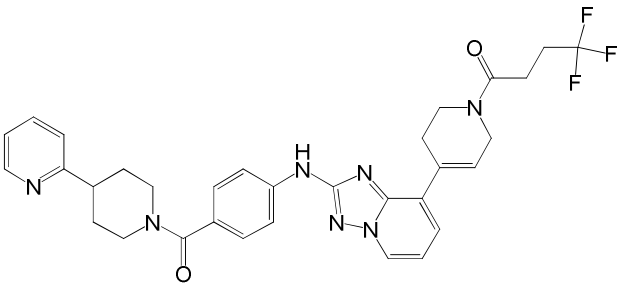
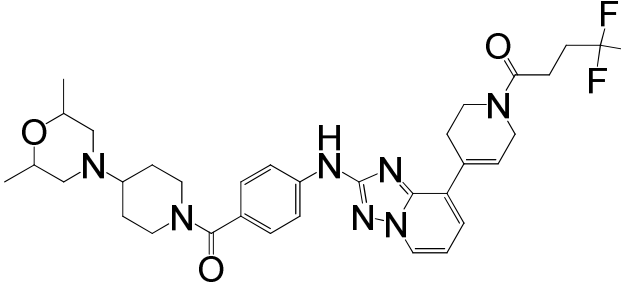
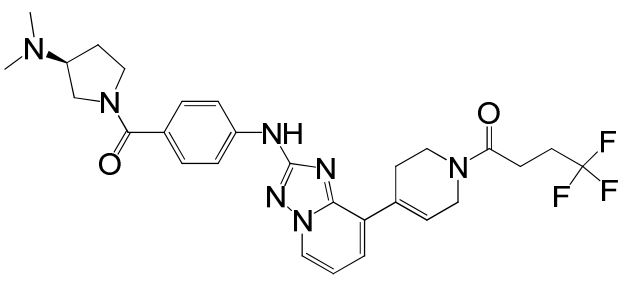
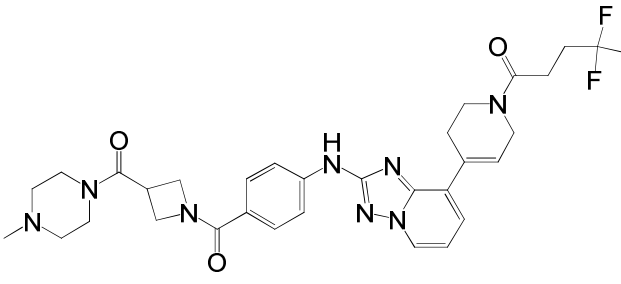
2-136		1-[4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-137		N-(3-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-138		N-[(3S)-3-piperidil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-139		1-[4-[2-[4-[(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

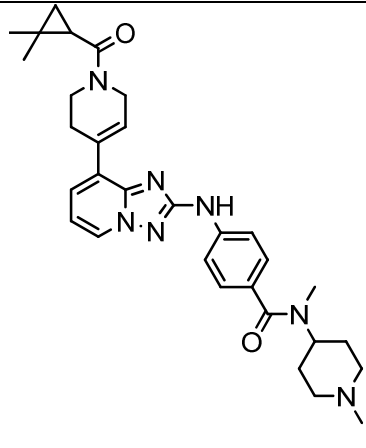
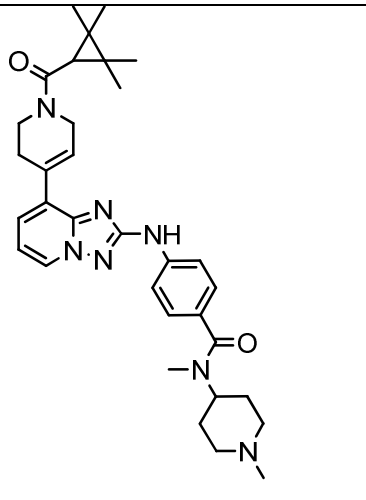
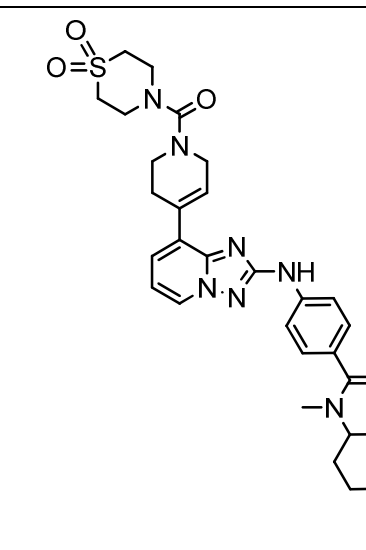
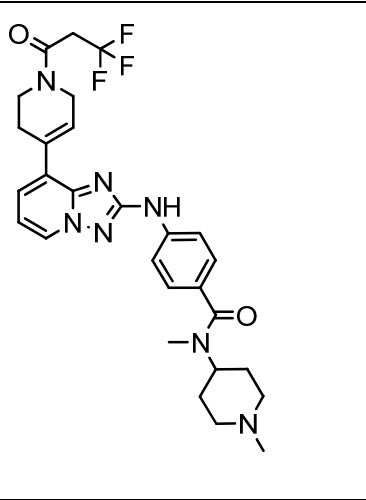
2-140		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(3-piperidil)indolin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-141		N-metil-N-(8-quinolilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-142		3-[4-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-1-il]propanonitrilo
2-143		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(5-metil-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

2-144		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[6-(hidroximetil)-4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-145		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-146		1-[4-[2-[4-(5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-147		N-[2-(4-metil-1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

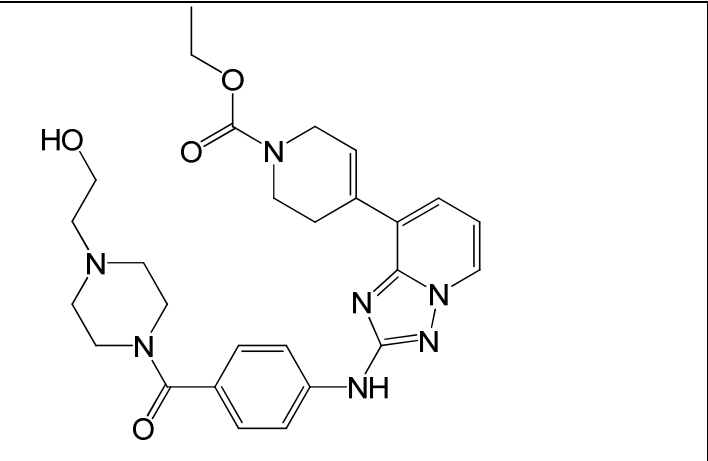
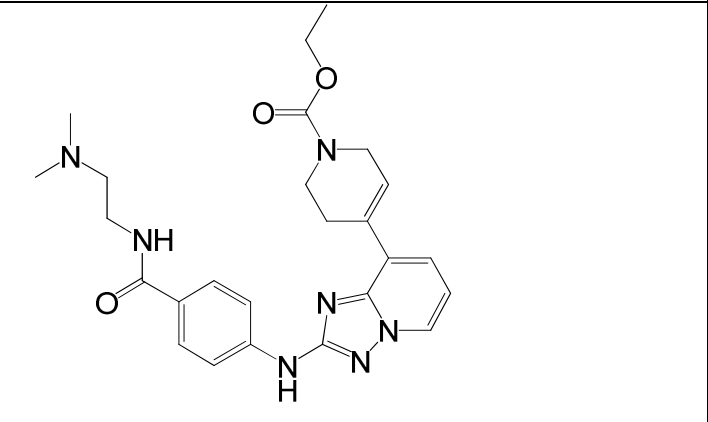
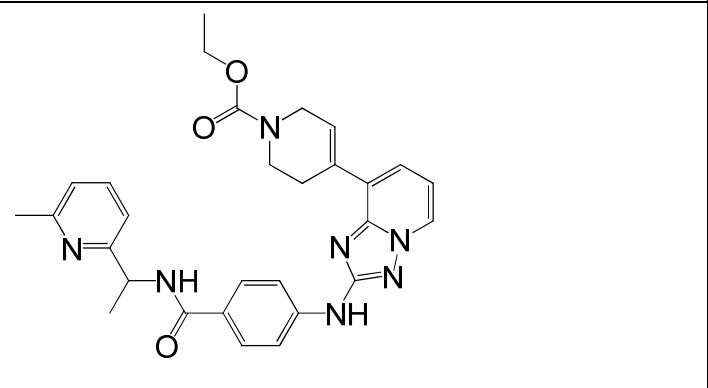
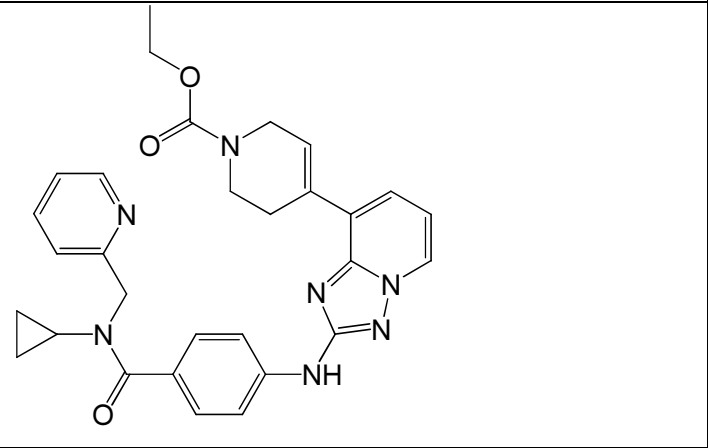
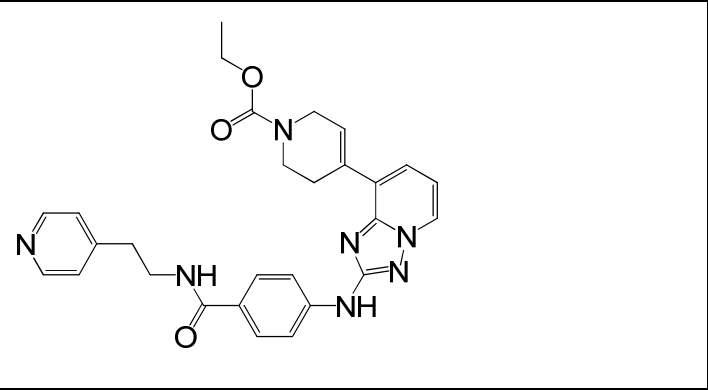
2-148		N-[(6-metil-3-piridil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-149		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(1-metil-4-piperidil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-150		N-ciclopropil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-151		1-[4-[2-[4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

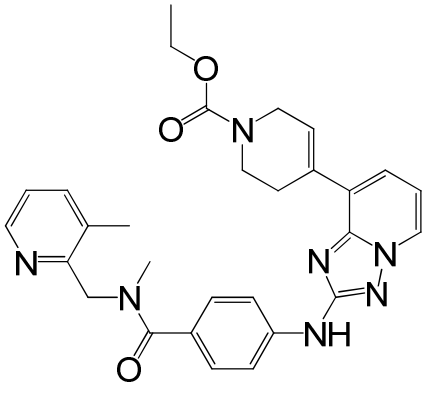
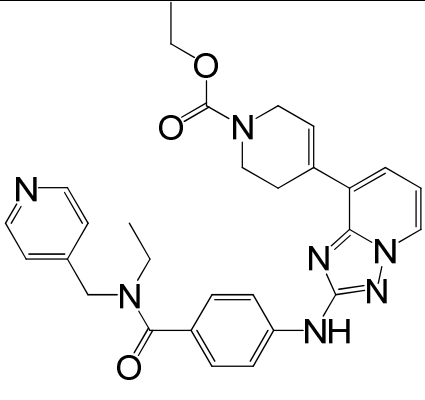
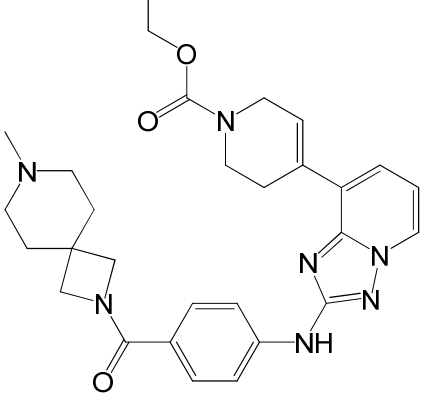
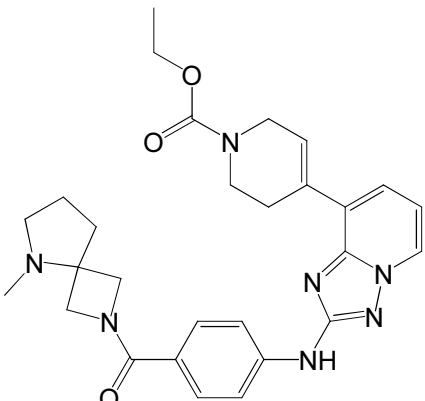
2-152		N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-153		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-154		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(2-piridil)morfolin-4-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-155		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

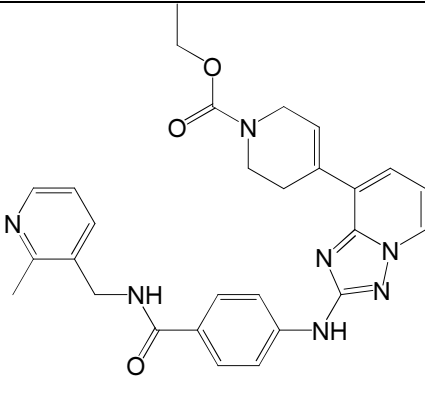
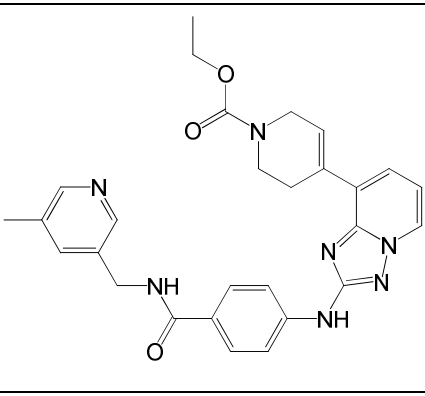
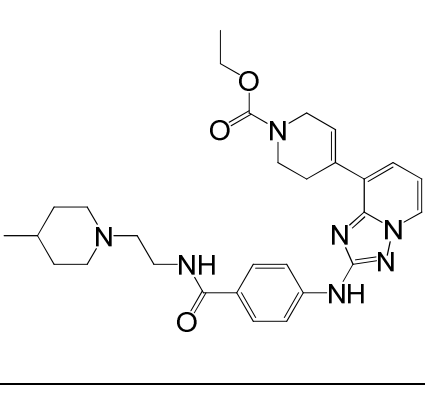
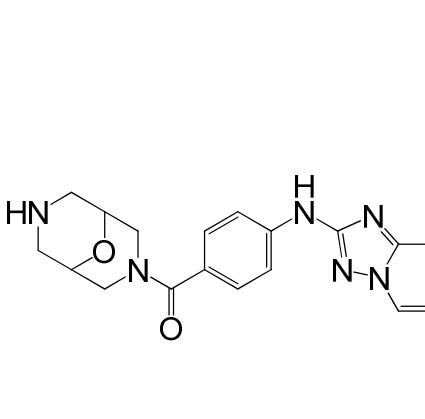
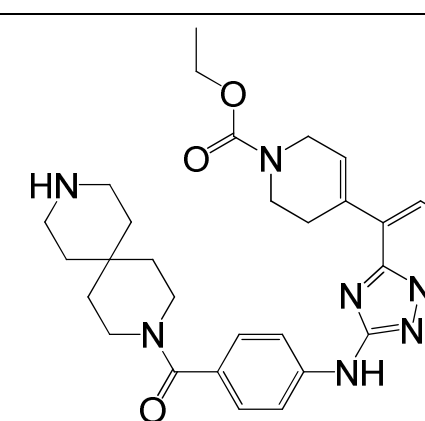
2-156		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-pyridinyl)piperidin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]butan-1-ona
2-157		1-[4-[2-[4-[4-(2,6-dimetilmorfolin-4-yl)piperidin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-158		1-[4-[2-[4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-159		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonyl)azetidin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

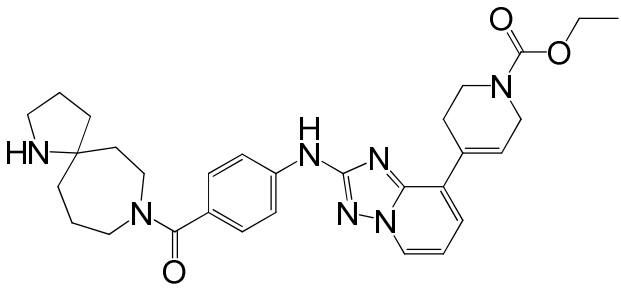
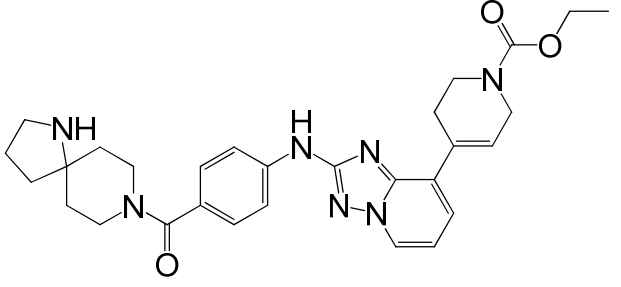
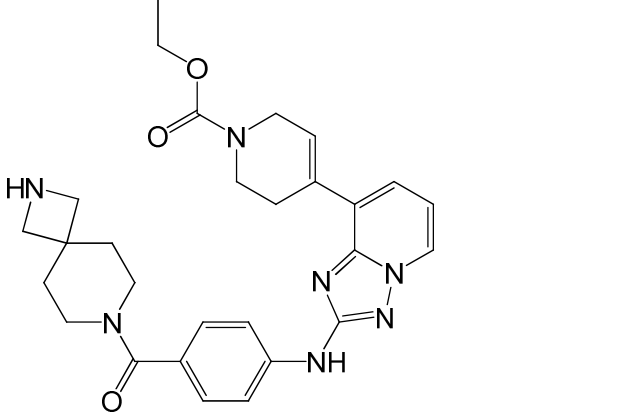
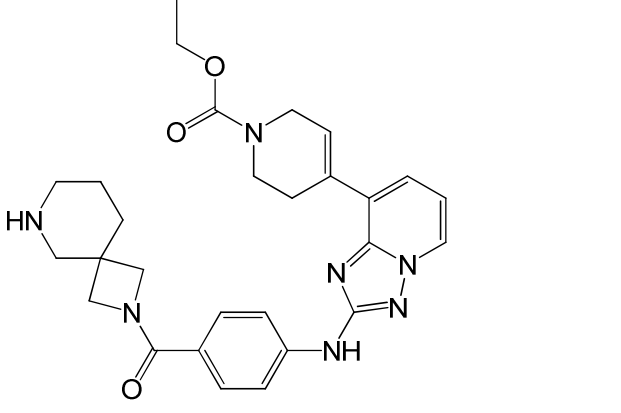
2-160		4-[[8-[1-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-161		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-162		4-[[8-[1-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-163		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-164		4-[[8-[1-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-165		4-[2-[4-[3-(aminometil)azetidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-166		4-[2-[4-[3-(2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-167		4-[2-[4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

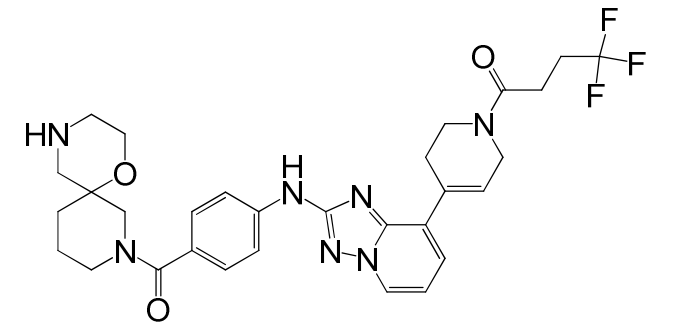
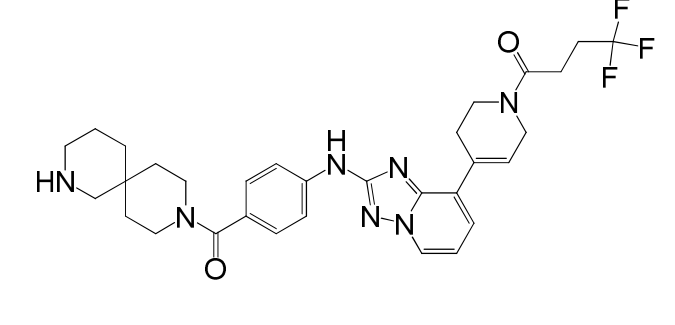
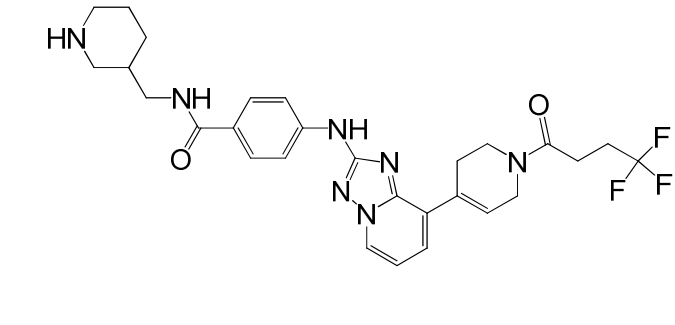
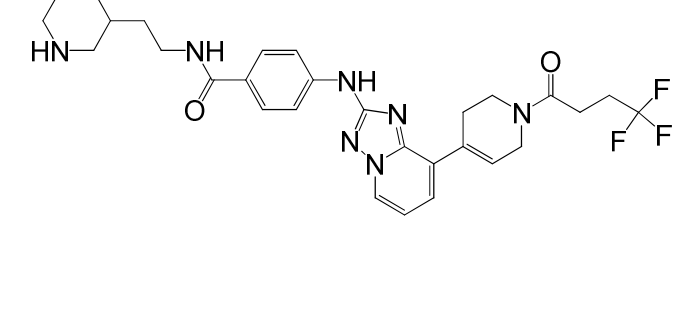
2-168		4-[2-[4-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-169		4-[2-[4-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-170		4-[2-[4-[1-(6-metil-2-piridil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-171		4-[2-[4-[ciclopropil(2-piridilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-172		4-[2-[4-[2-(4-piridil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

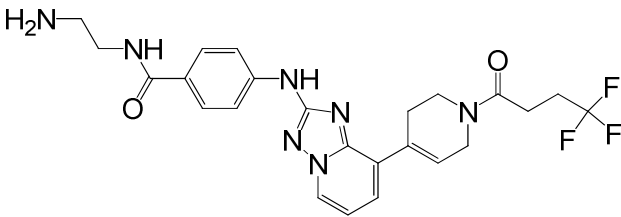
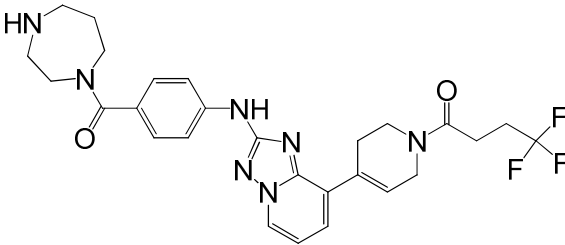
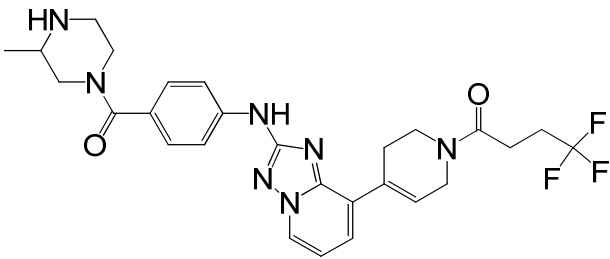
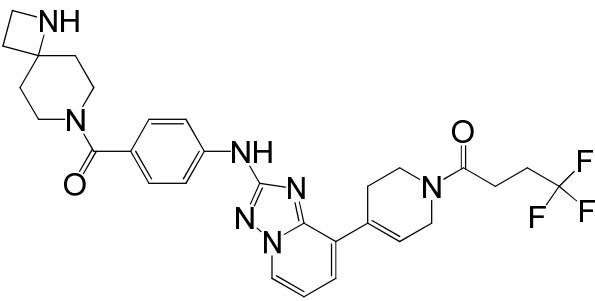
2-173		4-[2-[4-[metil-[(3-metil-2-piridil)metil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-174		4-[2-[4-[etil(4-piridilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-175		4-[2-[4-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-176		4-[2-[4-(5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

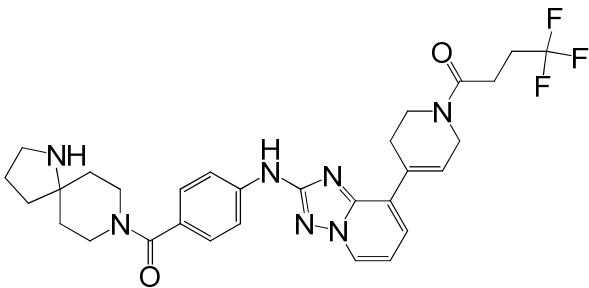
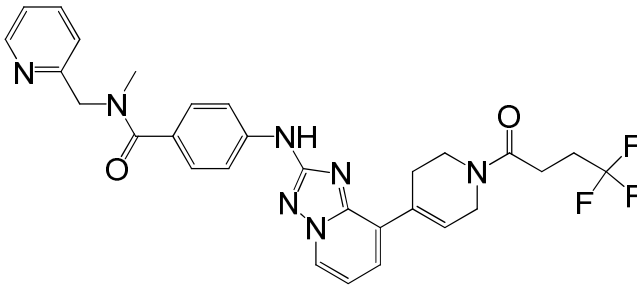
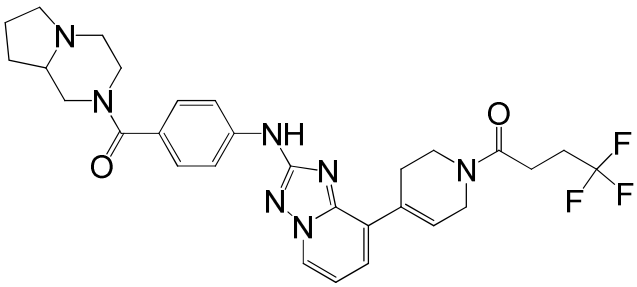
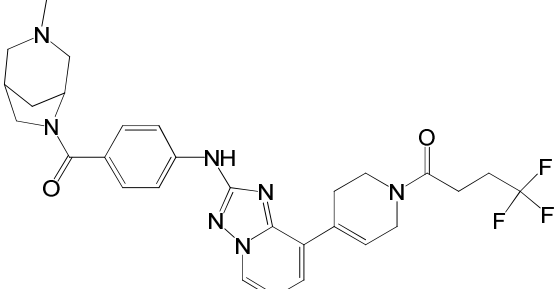
2- 177		4-[2-[4-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 178		4-[2-[4-[(5-metil-3-piridil)metilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 179		4-[2-[4-[2-(4-metil-1-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 180		4-[2-[4-(9-oxa-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nono-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 181		4-[2-[4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

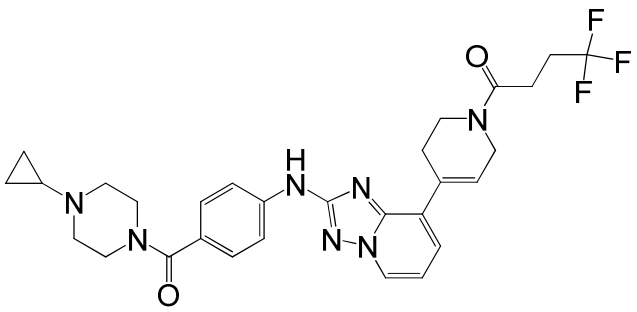
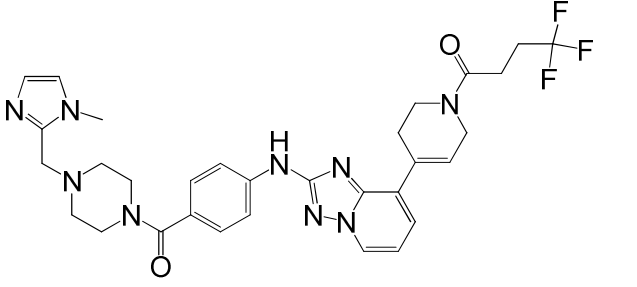
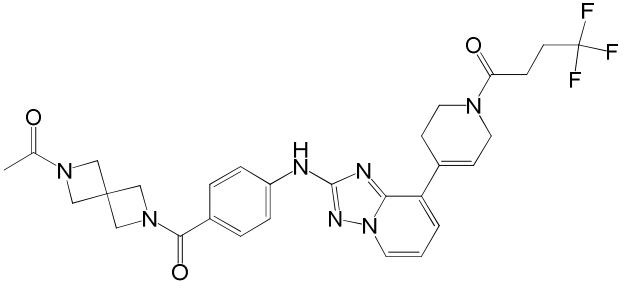
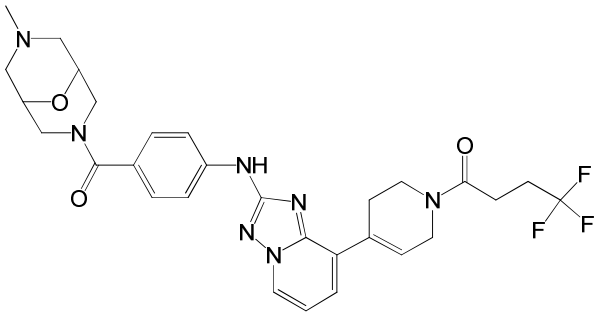
2-182		4-[2-[4-(1,9-diazaespiro[4.6]undecano-9-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-183		4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-184		4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-185		4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

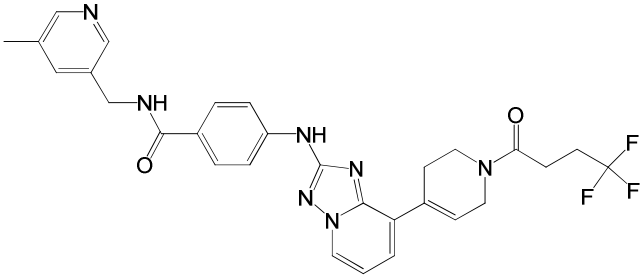
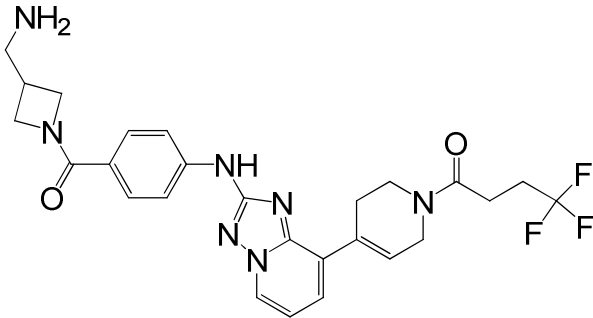
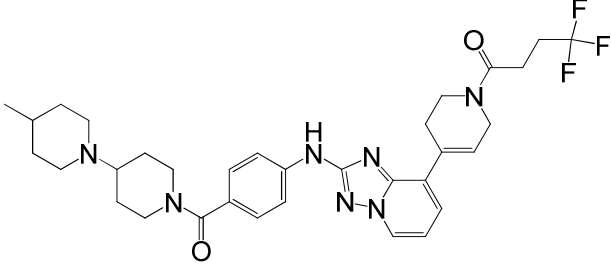
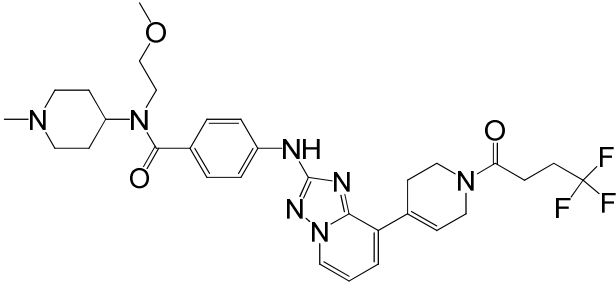
2-186		1-[4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-187		1-[4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-188		N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-189		N-(2-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

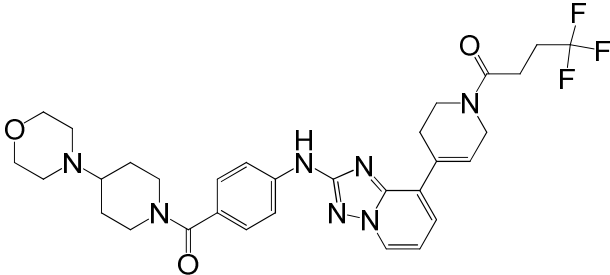
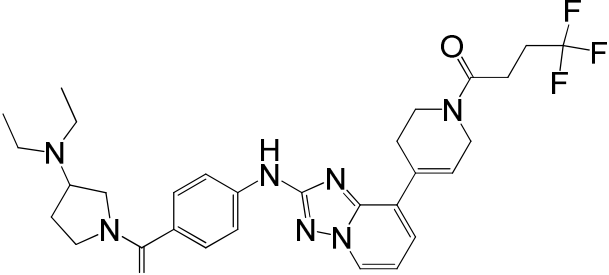
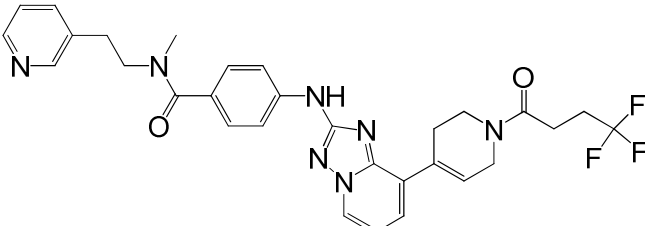
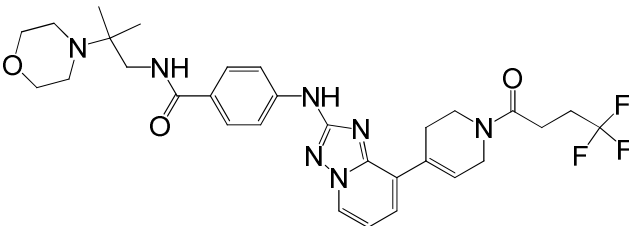
2-190		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-191		1-[4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-192		N-(3-piperidilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-193		N-[2-(3-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

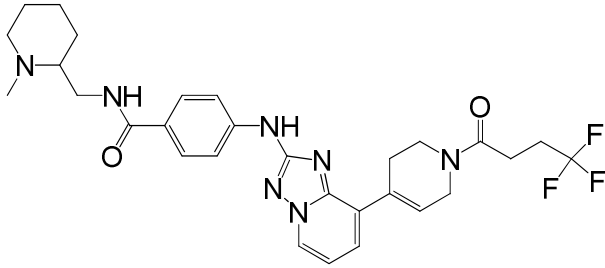
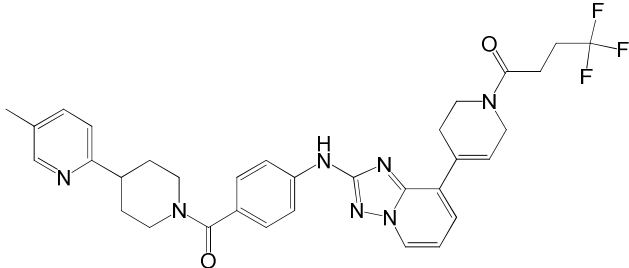
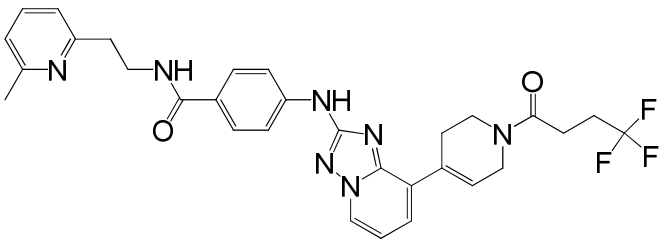
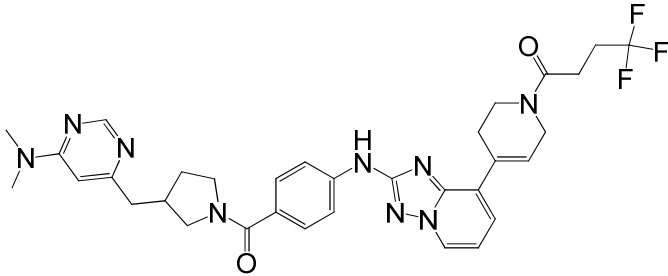
2-194		N-(2-aminoetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-195		1-[4-[2-[4-(1,4-diazepano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-196		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-metilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-197		1-[4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

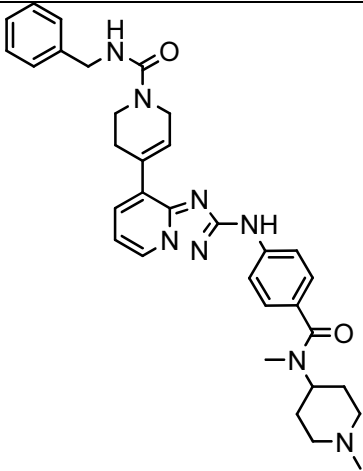
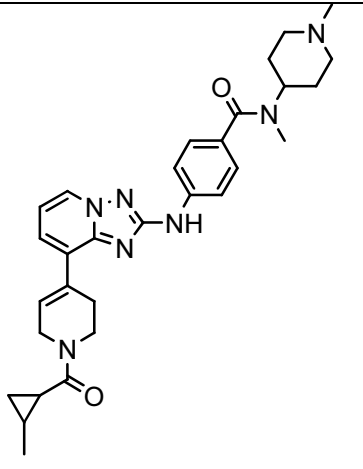
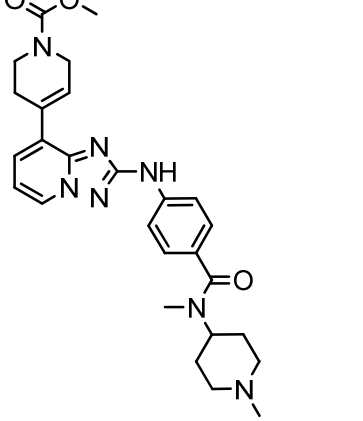
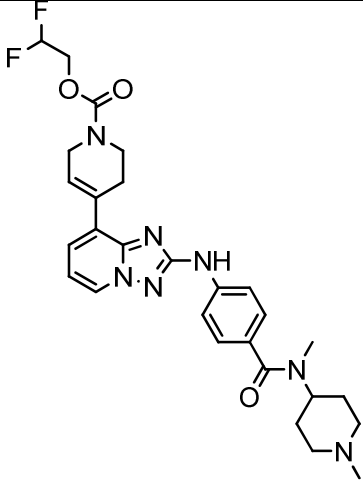
2-198		1-[4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-199		N-metil-N-(2-piridilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-200		1-[4-[2-[4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-201		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

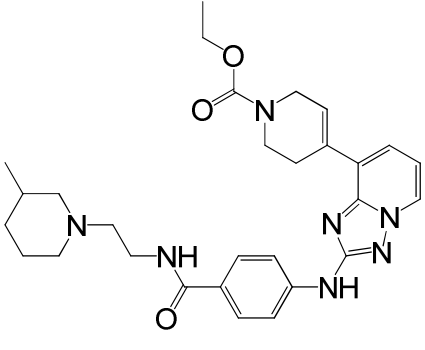
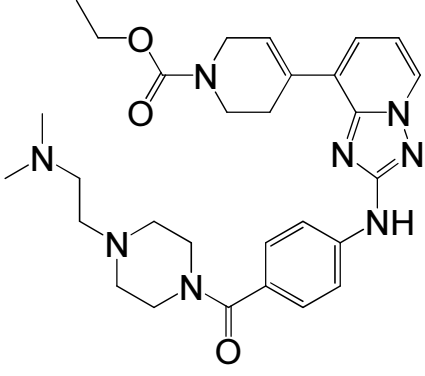
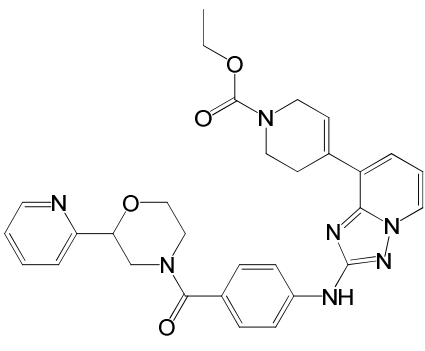
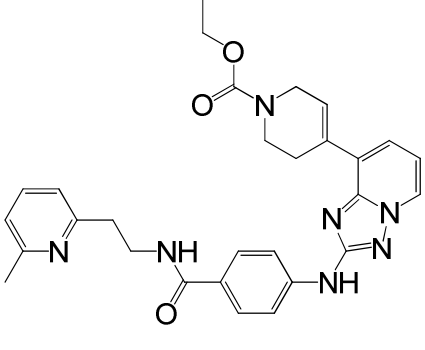
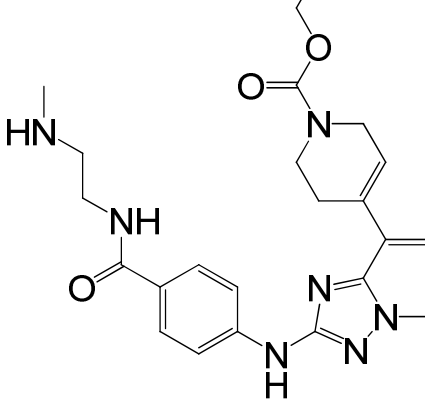
2-202		1-[4-[2-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-203		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)metil]piperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-204		1-[4-[2-[4-(6-acetil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-205		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(7-metil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

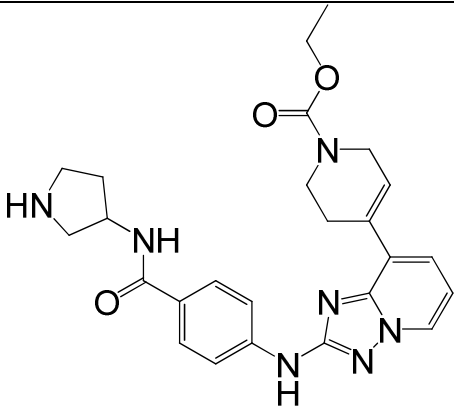
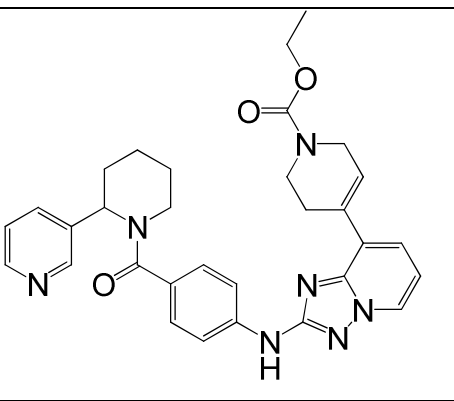
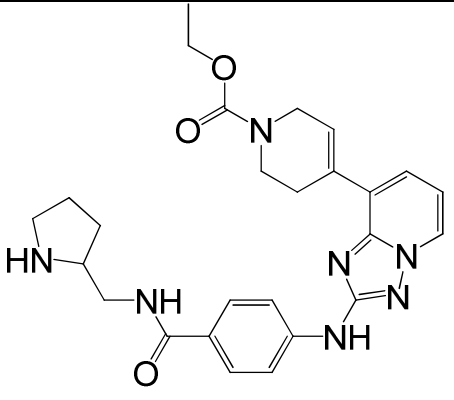
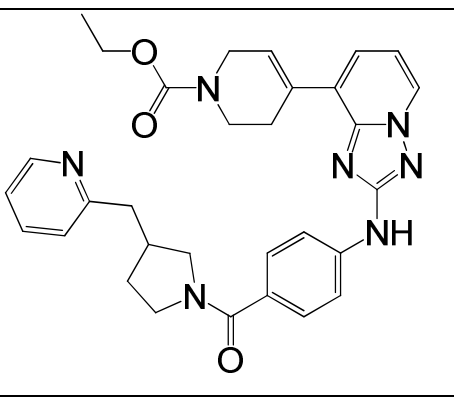
2-206		N-[(5-metil-3-piridil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-207		1-[4-[2-[4-[3-(aminometil)azetidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-208		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(4-metil-1-piperidil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-209		N-(2-metoxietil)-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

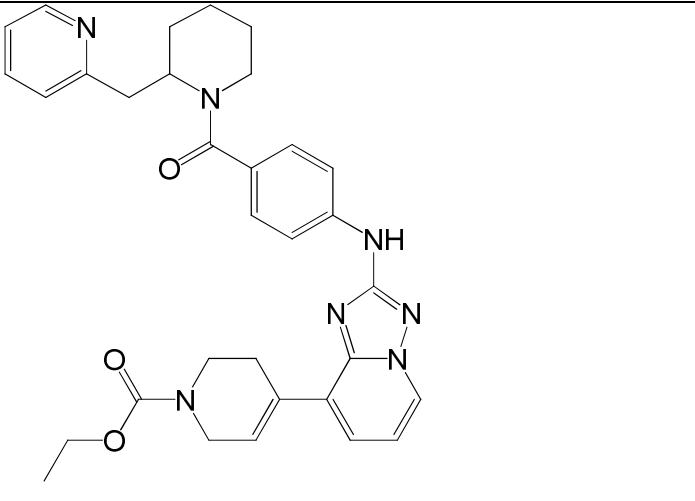
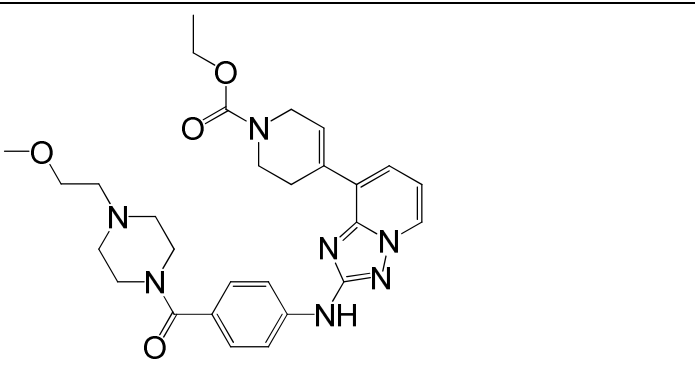
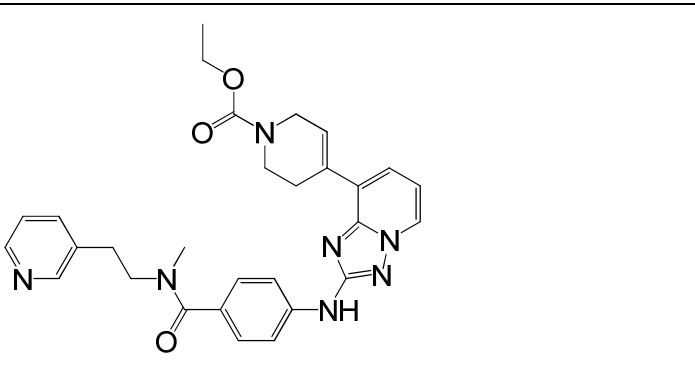
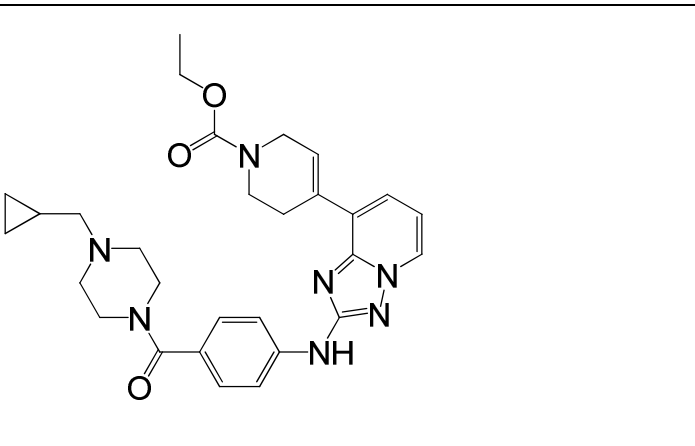
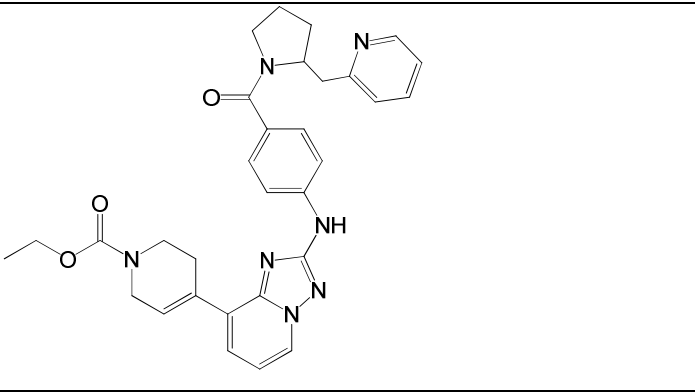
2-210		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(4-morfolinopiperidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-211		1-[4-[2-[4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-212		N-metil-N-[2-(3-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-213		N-(2-metil-2-morfolino-propil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

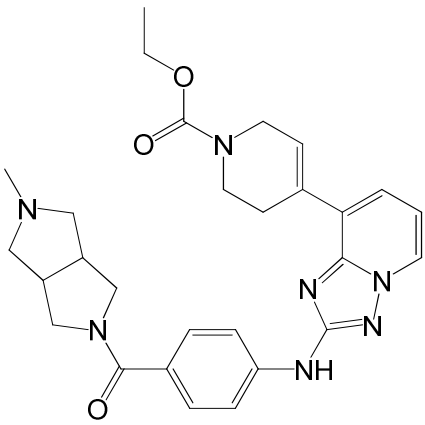
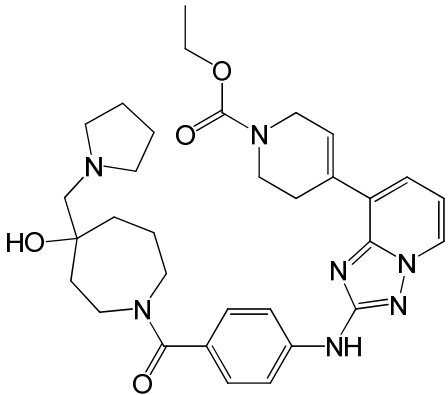
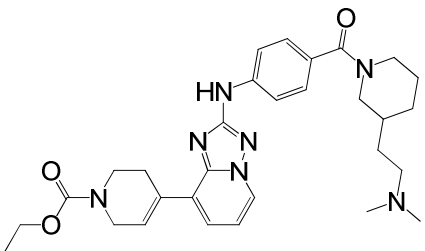
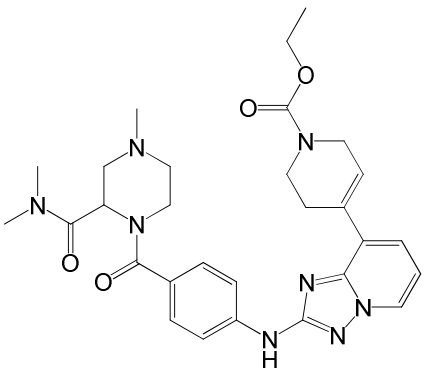
2-214		N-[(1-metil-2-piperidil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-215		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(5-metil-2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-216		N-[2-(6-metil-2-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-217		1-[4-[2-[4-[3-[[6-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

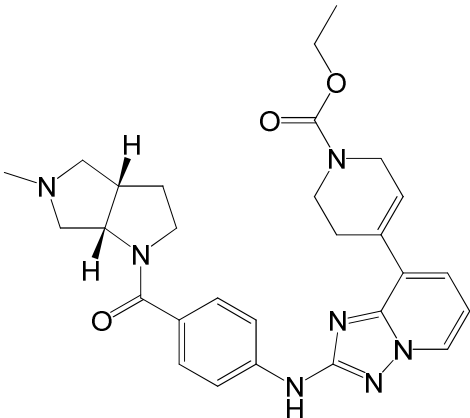
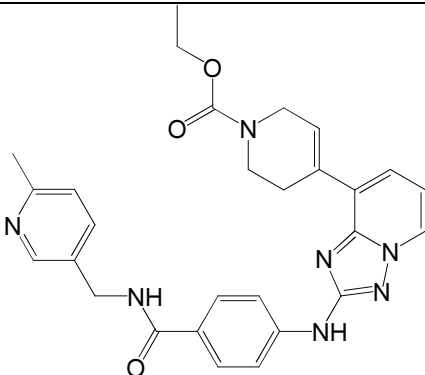
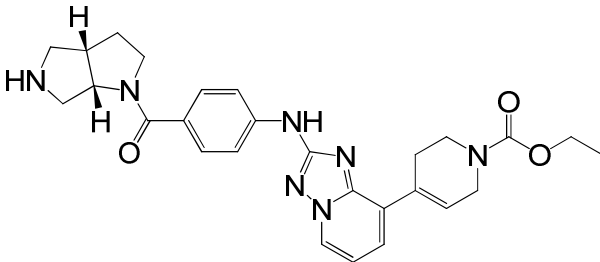
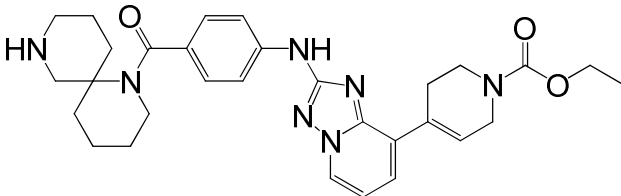
2- 222		N-bencil-4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida
2- 223		N-metil-4-[[8-[1-(2-metilciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2- 224		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de metilo
2- 225		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo

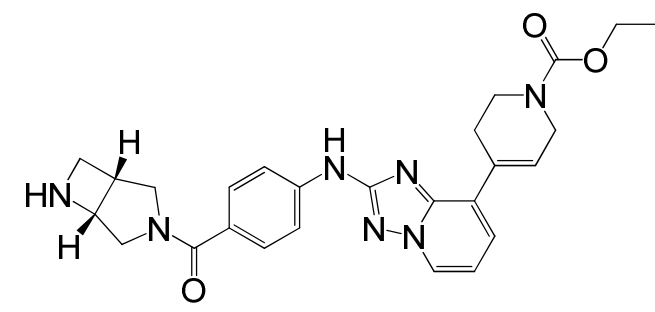
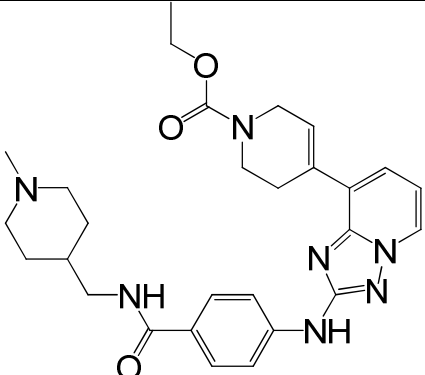
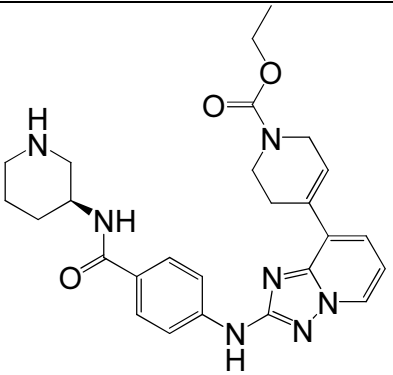
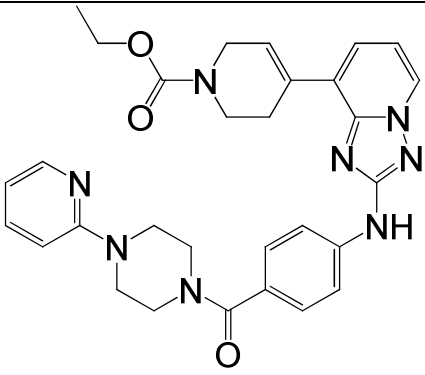
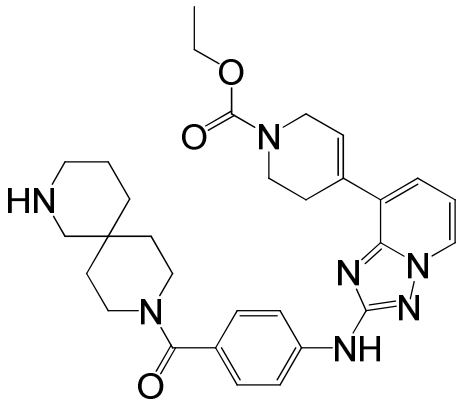
2-226		4-[2-[4-[2-(3-metil-1-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-227		4-[2-[4-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-228		4-[2-[4-[2-(2-piridil)morfolin-4-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-229		4-[2-[4-[2-(6-metil-2-piridil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-230		4-[2-[4-[2-(metilamino)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

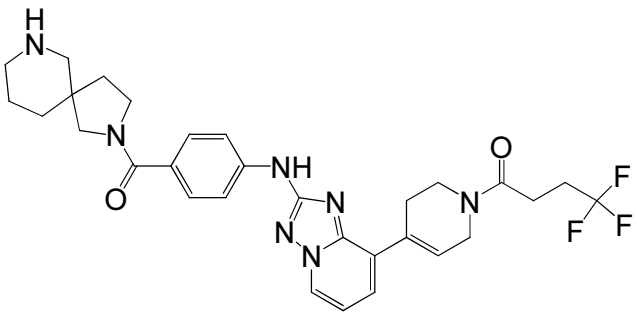
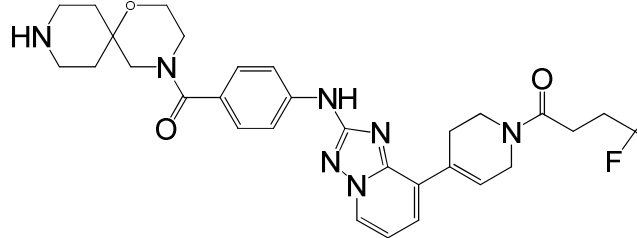
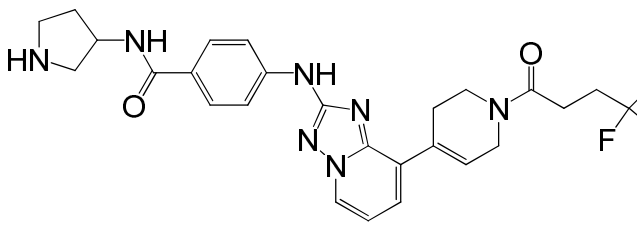
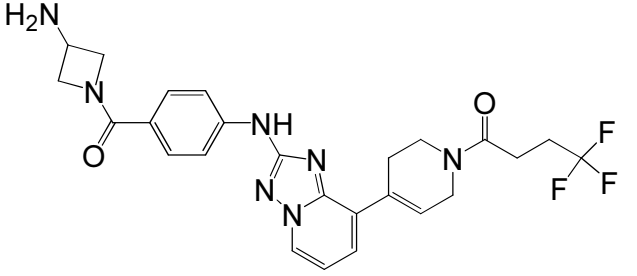
2- 231		4-[2-[4-(pirrolidin-3-ilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 232		4-[2-[4-[2-(3-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 233		4-[2-[4-(pirrolidin-2-ilmetilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 234		4-[2-[4-[3-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-235		4-[2-[4-[2-(2-pyridilmetil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-236		4-[2-[4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-237		4-[2-[4-[metil-[2-(3-piridil)etil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-238		4-[2-[4-[4-(ciclopropilmetil)pipe razin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-239		4-[2-[4-[2-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

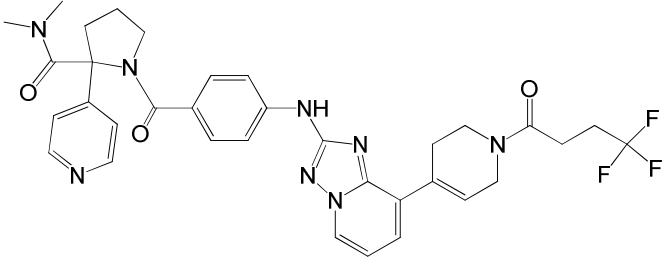
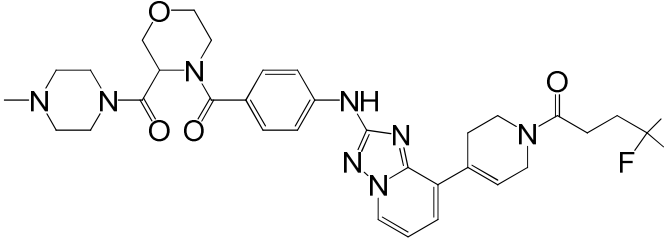
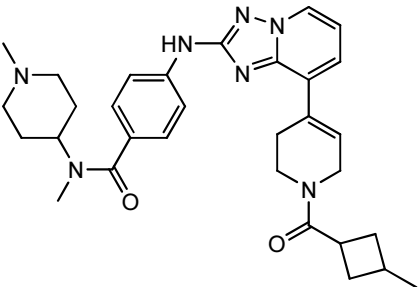
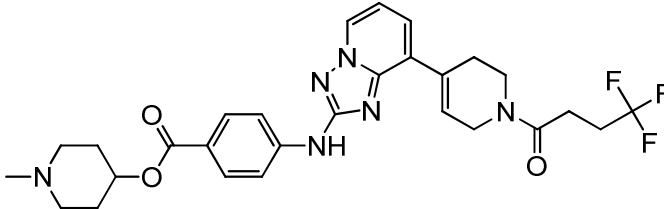
2-240		4-[2-[4-(2-metil-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-241		4-[2-[4-[4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)azepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-242		4-[2-[4-[3-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-243		4-[2-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-4-metil-piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

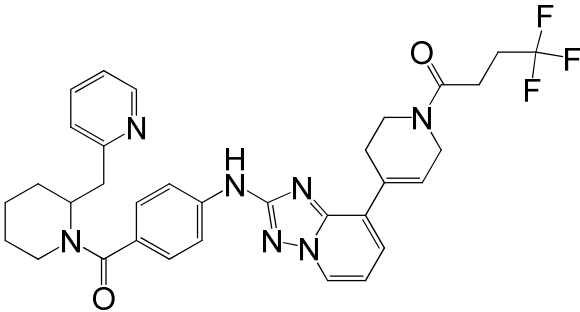
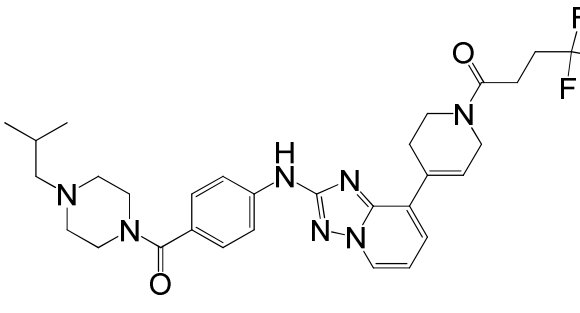
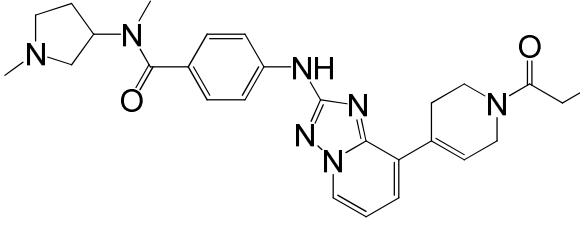
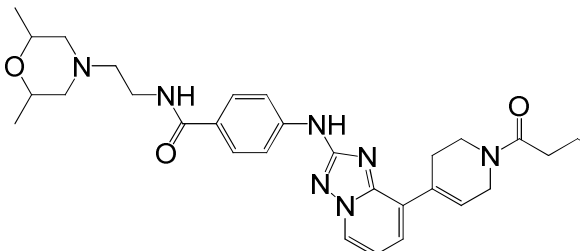
2- 244		4-[2-[4-[(3aS,6aS)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 245		4-[2-[4-[(6-metil-3-piridil)metilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 246		4-[2-[4-[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]pirrol-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2- 247		4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

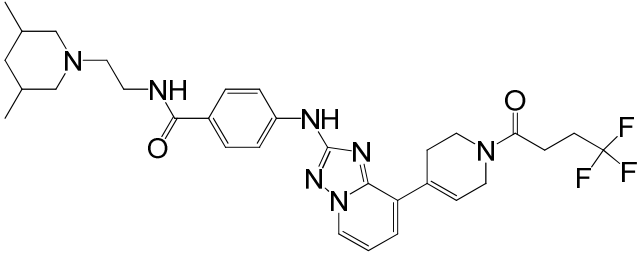
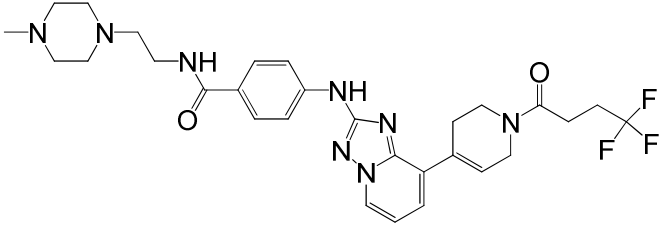
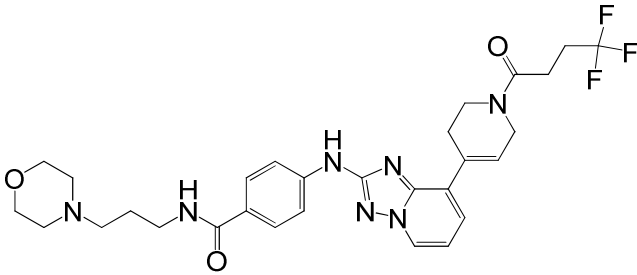
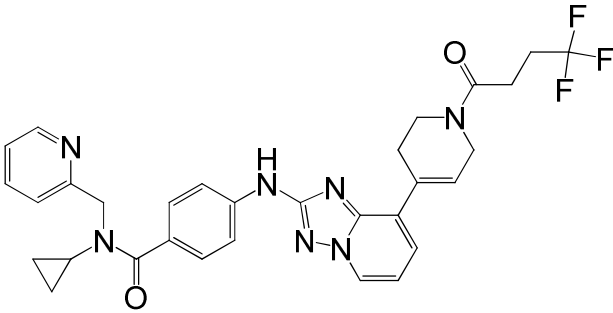
2-248		4-[2-[4-[(1R,5R)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-3-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-249		4-[2-[4-[(1-metil-4-piperidil)metilcarbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-250		4-[2-[4-[(3S)-3-piperidil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-251		4-[2-[4-[4-(2-piridil)piperazin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-252		4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2- 253		1-[4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2- 254		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2- 255		N-pirrolidin-3-il-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2- 256		1-[4-[2-[4-(3-aminoazetidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

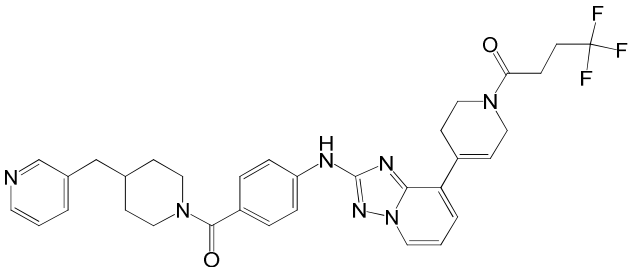
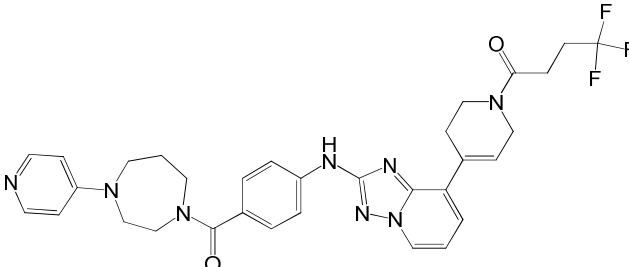
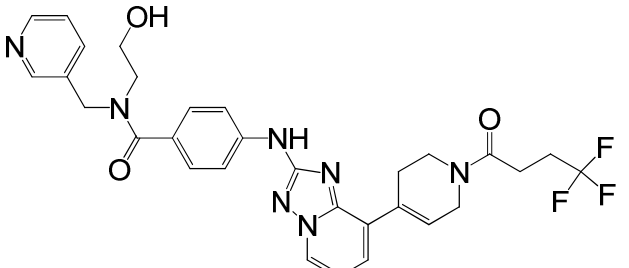
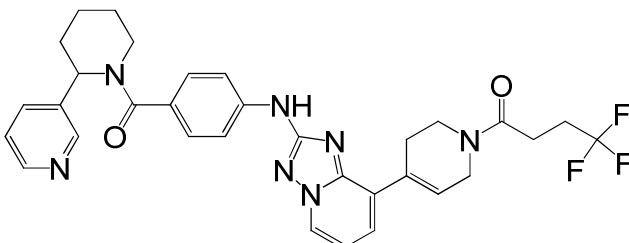
2- 257		1-[4-[2-[4-(1,9-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2- 258		1-[4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2- 259		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2- 260		1-[4-[2-[4-(4-ciclobutylpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

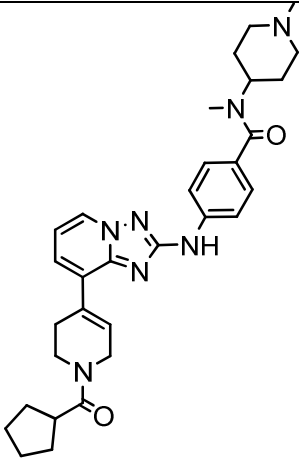
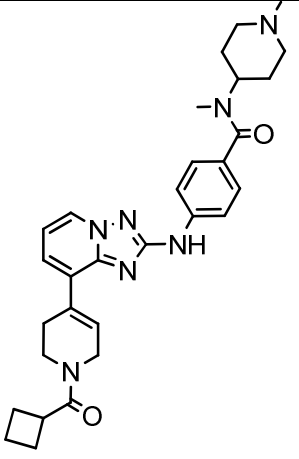
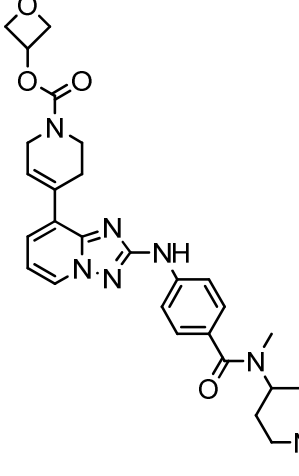
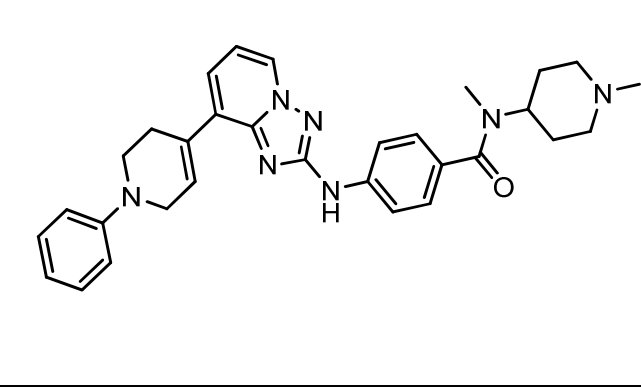
2-261		N,N-dimetil-2-(4-piridil)-1-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]pirrolidin-2-carboxamida
2-262		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)morfolin-4-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-263		N-metil-4-[[8-[1-(3-metilciclobutanocarbonyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-264		4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoato de (1-metil-4-piperidilo)

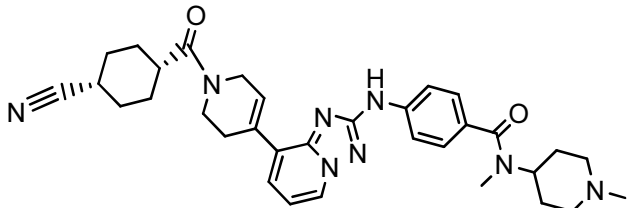
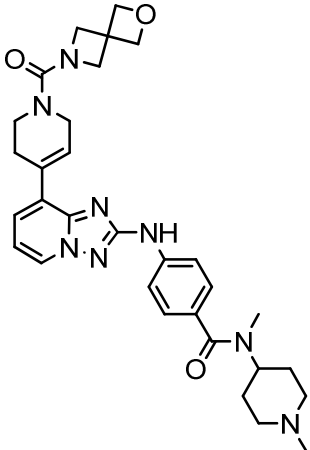
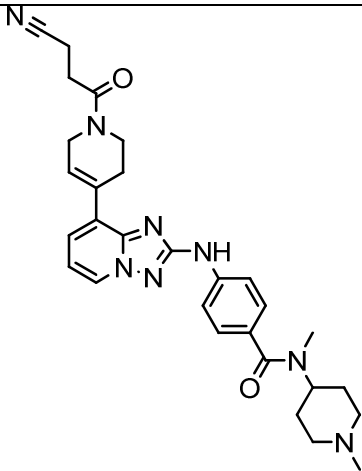
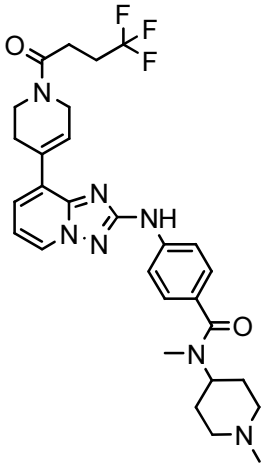
2-265		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(2-(2-pyridilmetil)piperidin-1-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-266		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-267		N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-268		N-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

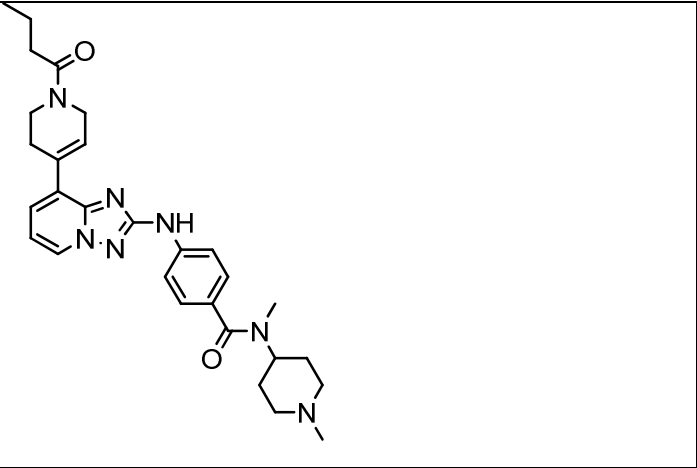
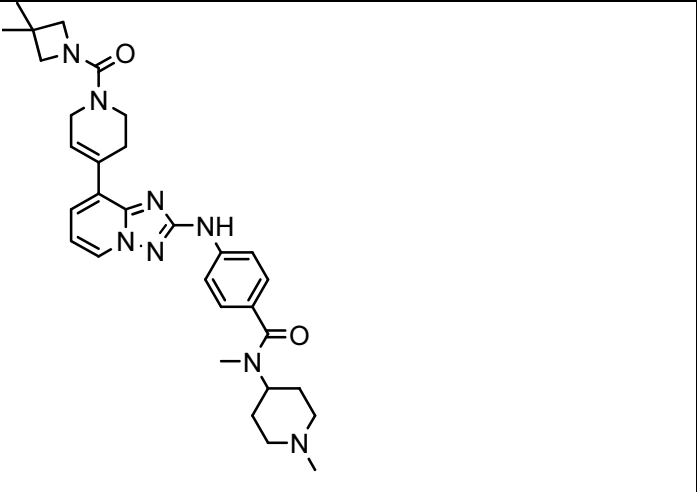
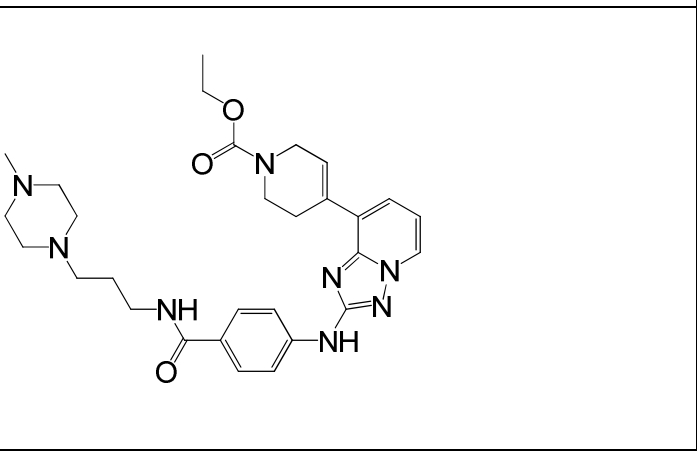
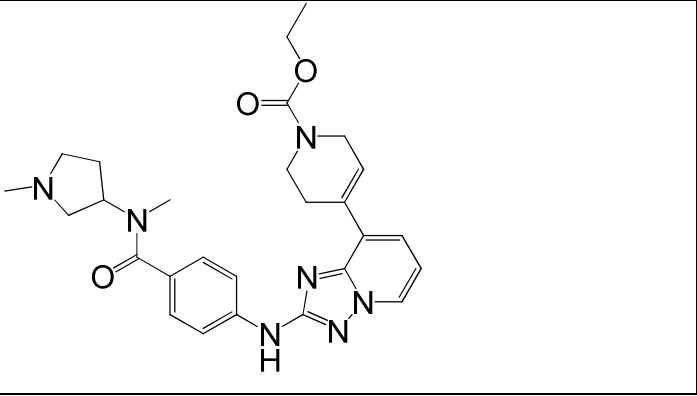
2- 269		N-[2-(3,5-dimetil-1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2- 270		N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2- 271		N-(3-morfolinopropil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2- 272		N-ciclopropil-N-(2-piridilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-273		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(4-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-274		N-[2-(1-metil-4-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-275		N,1-dimetil-4-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida
2-276		N,4-dimetil-1-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida

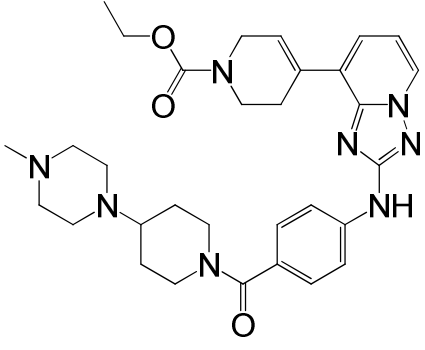
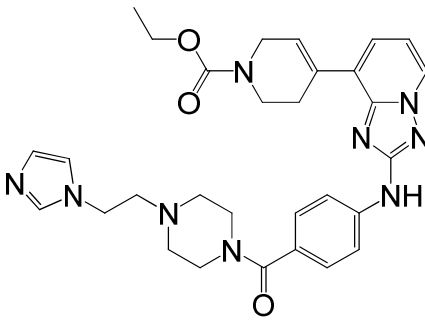
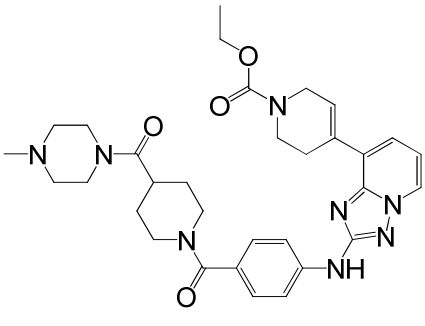
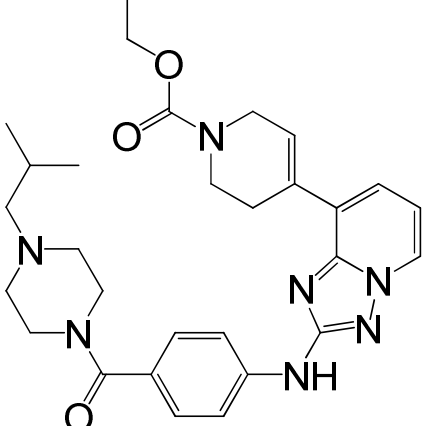
2-277		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(3-pyridilmetil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-278		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(4-piridil)-1,4-diazepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-279		N-(2-hidroxietyl)-N-(3-piridilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-280		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(3-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

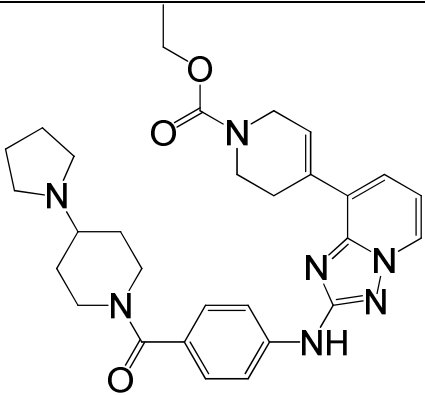
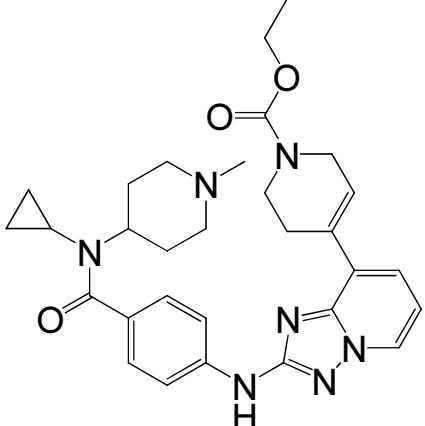
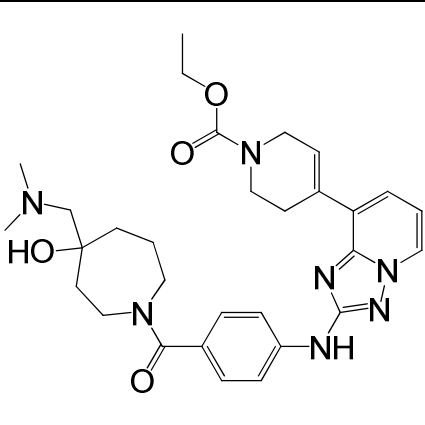
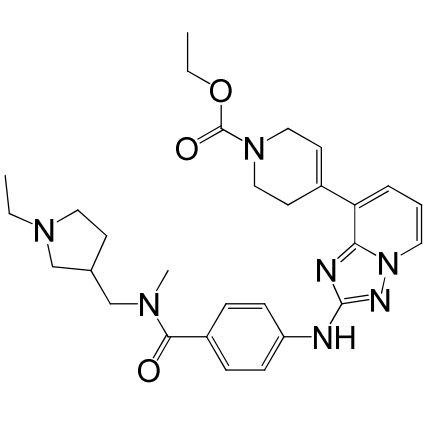
2-281		4-[[8-[1-(ciclopentanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-282		4-[[8-[1-(ciclobutanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-283		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo
2-284		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(1-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

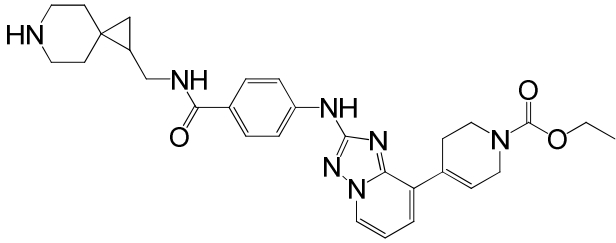
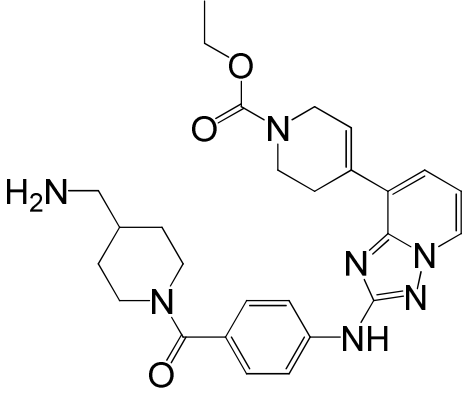
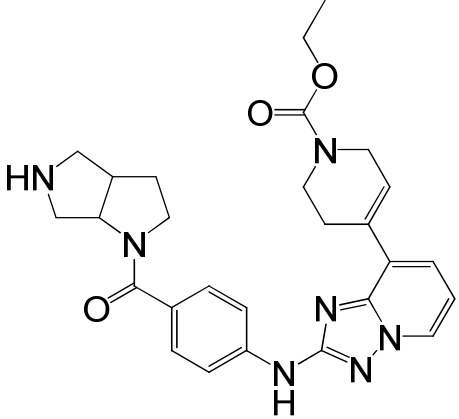
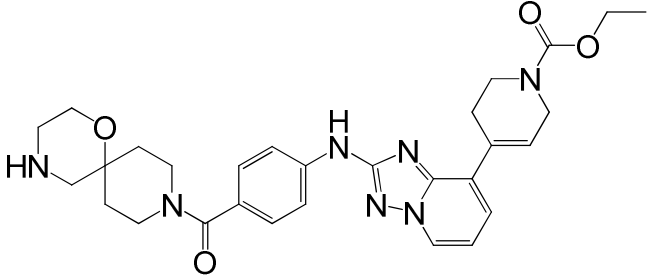
2-285		4-[[8-[1-(4-cianociclohexanocar bonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-286		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hepta no-6-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-287		4-[[8-[1-(3-cianopropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-288		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

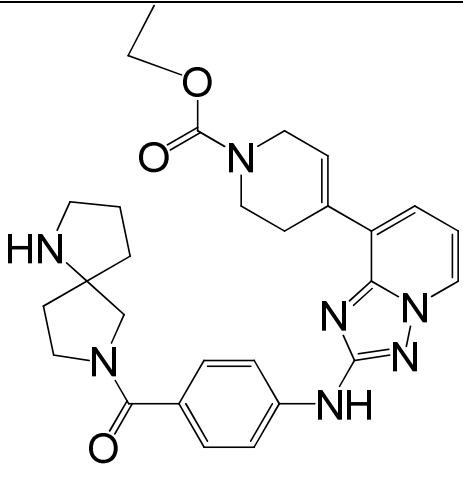
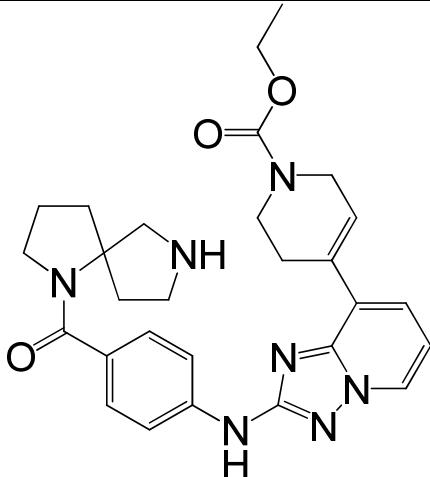
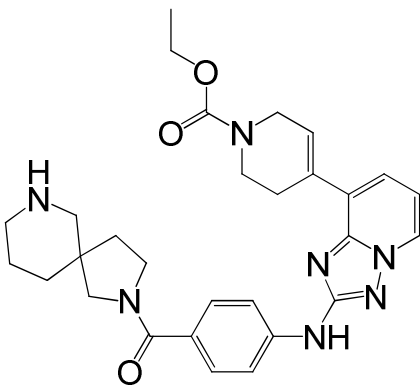
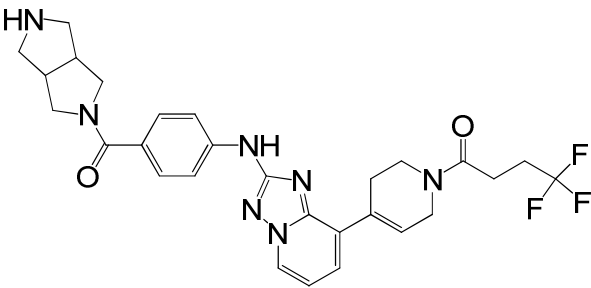
2-289		4-[[8-(1-butanoil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-290		4-[[8-[1-(3,3-dimetilazetididin-1-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-291		4-[2-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-292		4-[2-[4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

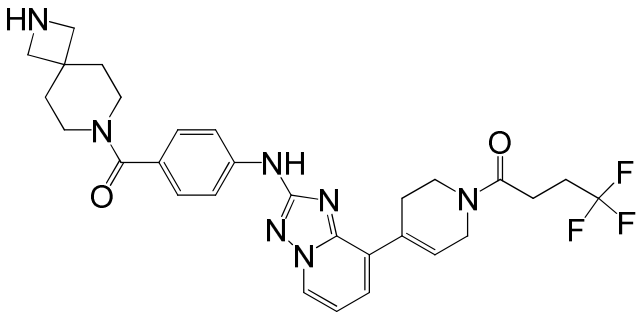
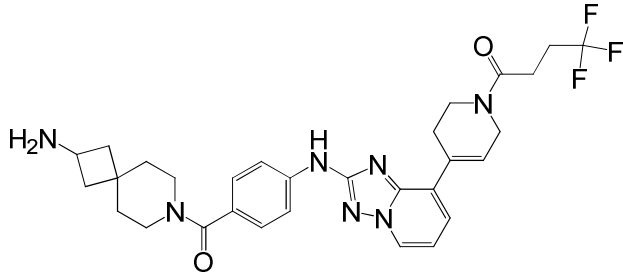
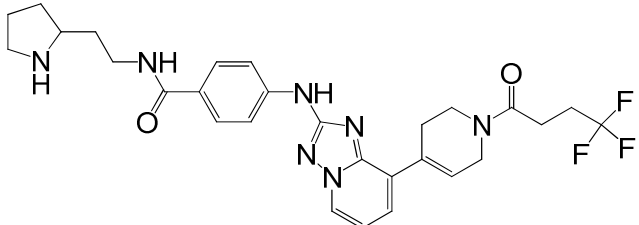
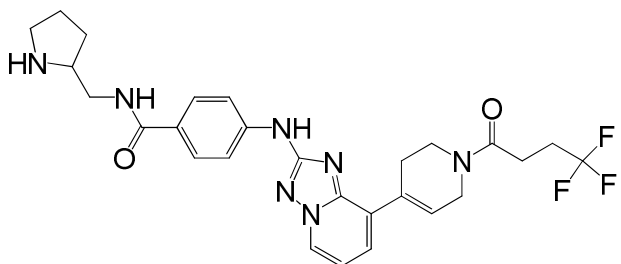
2-293		4-[2-[4-[(1-metil-3-piperidil)metilcarbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-294		4-[2-[4-[2-(1-piperidil)etilcarbamoyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-295		4-[2-[4-(3-morfolinopiperidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-296		4-[2-[4-(pirrolidin-3-ilmetilcarbamoyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-297		4-[2-[4-[4-(3-piridilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-298		4-[2-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-299		4-[2-[4-[4-(2-imidazol-1-iletil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-300		4-[2-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-301		4-[2-[4-[4-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

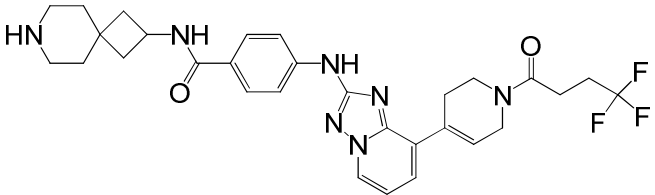
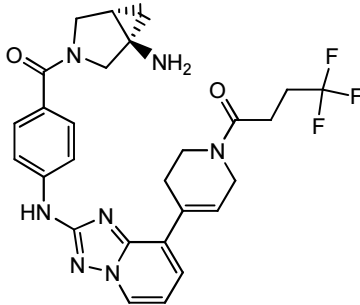
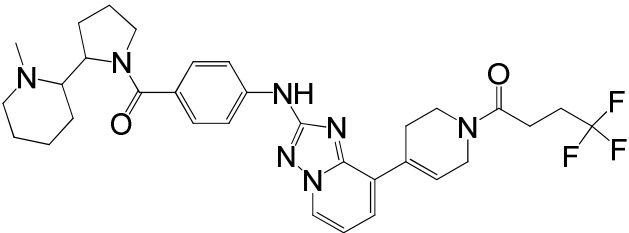
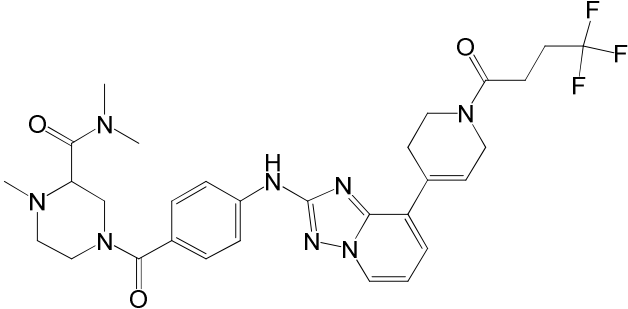
2-302		4-[2-[4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-303		4-[2-[4-[ciclopropil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]a nilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-304		4-[2-[4-[4-[(dimetilamino)metil]-4-hidroxi-azepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-305		4-[2-[4-[(1-etilpirrolidin-3-il)metil-metil-carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

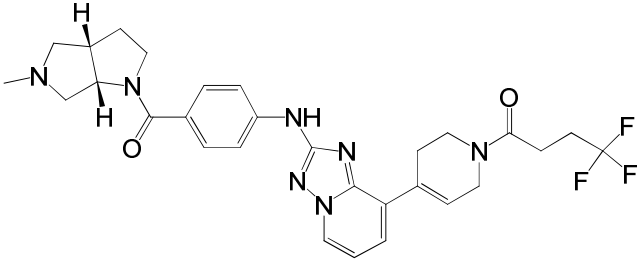
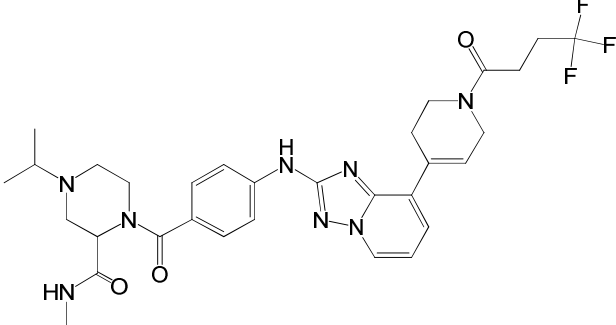
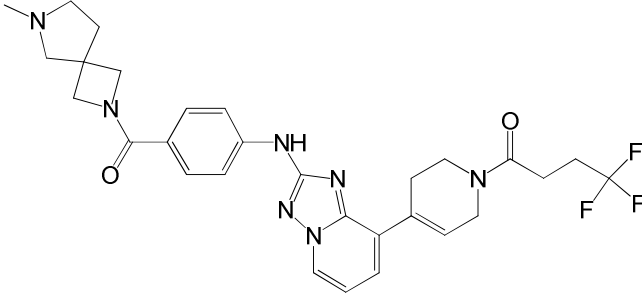
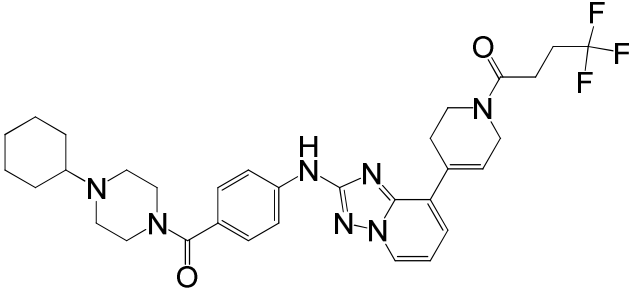
2-306		4-[2-[4-(6-azaespiro[2.5]octan-2-ylmetilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-307		4-[2-[4-[4-(aminometil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-308		4-[2-[4-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrol[2,3-c]pirrol-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-309		4-[2-[4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-310		4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-311		4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-312		4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-313		1-[4-[2-[4-(2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

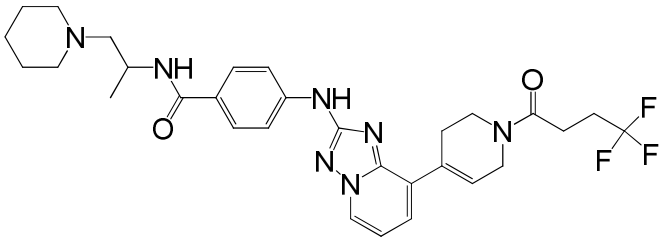
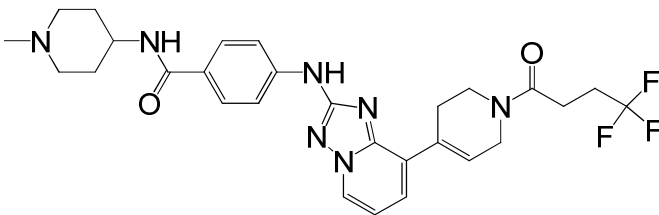
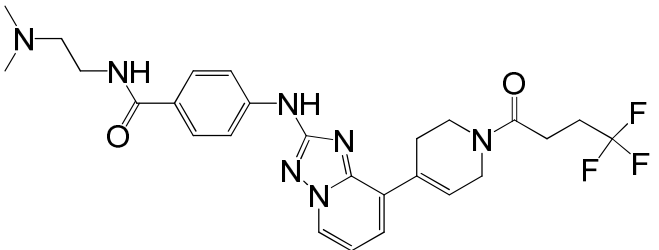
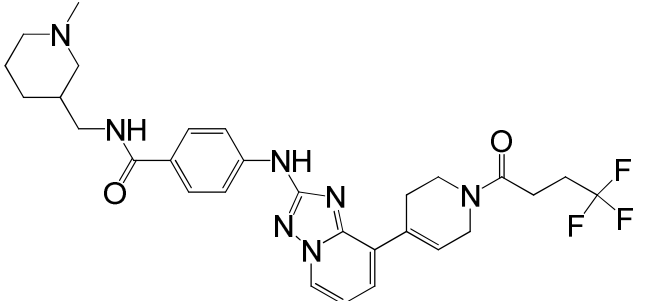
2-314		1-[4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-315		1-[4-[2-[4-(2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-316		N-(2-pirrolidin-2-iletıl)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-317		N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

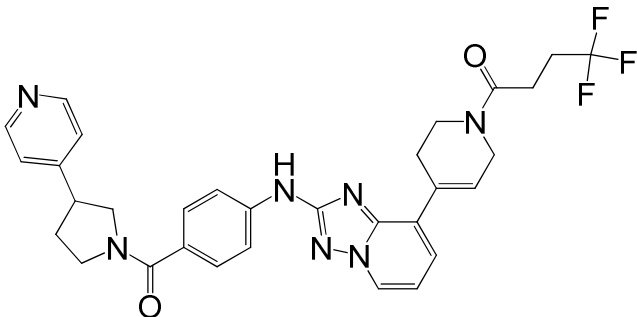
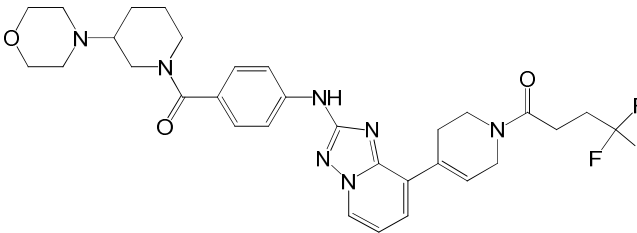
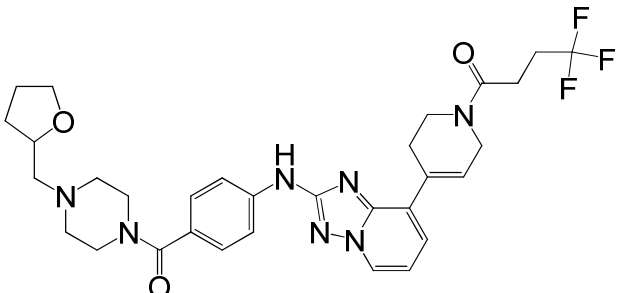
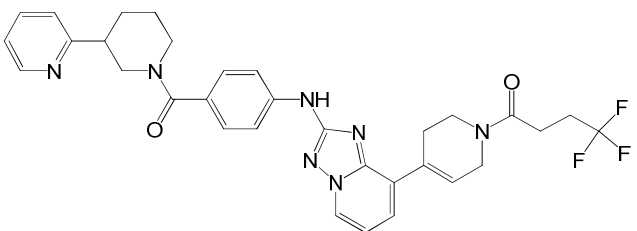
2-318		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(piperazin-1-carbonyl)anilino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-yl]butan-1-ona
2-319		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(2-metilpiperazin-1-carbonyl)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-yl]butan-1-ona
2-320		1-[4-[2-[4-[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]pirrol-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-yl]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-321		1-[4-[2-[4-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-yl]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-yl]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona

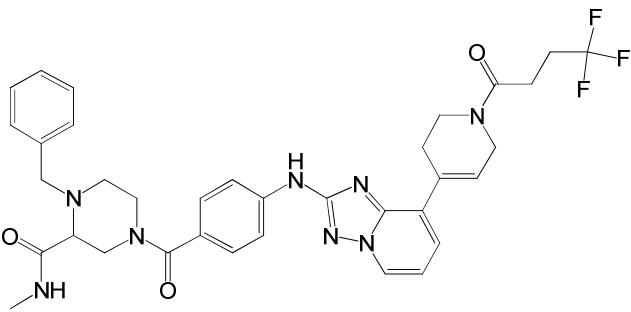
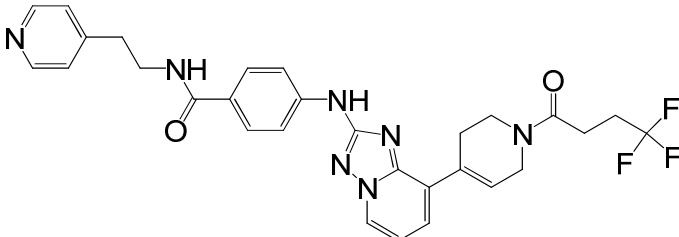
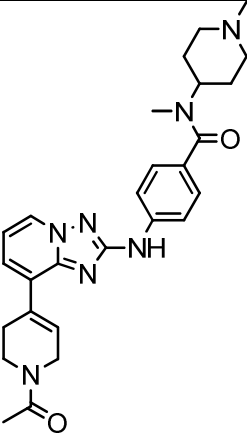
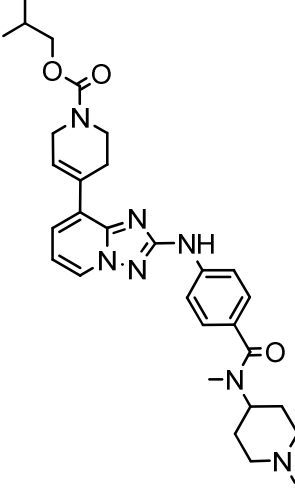
2-322		N-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-323		1-[4-[2-[4-[(1S,5R)-5-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-324		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[2-(1-metil-2-piperidil)pirrolidin-1-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-325		N,N,1-trimetil-4-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida

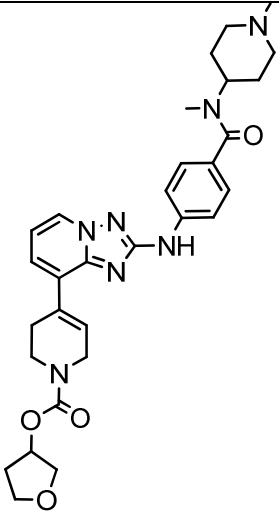
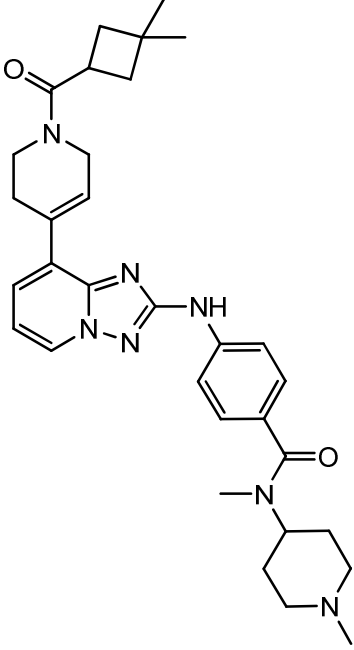
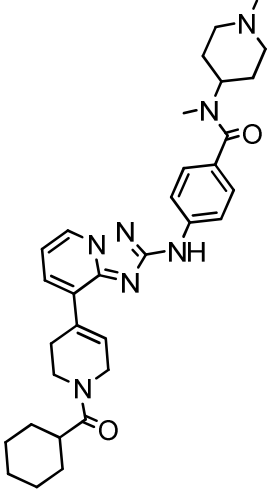
2-326		1-[4-[2-[4-[(3aS,6aS)-5-metil-2,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-327		4-isopropil-N-metil-1-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida
2-328		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-329		1-[4-[2-[4-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

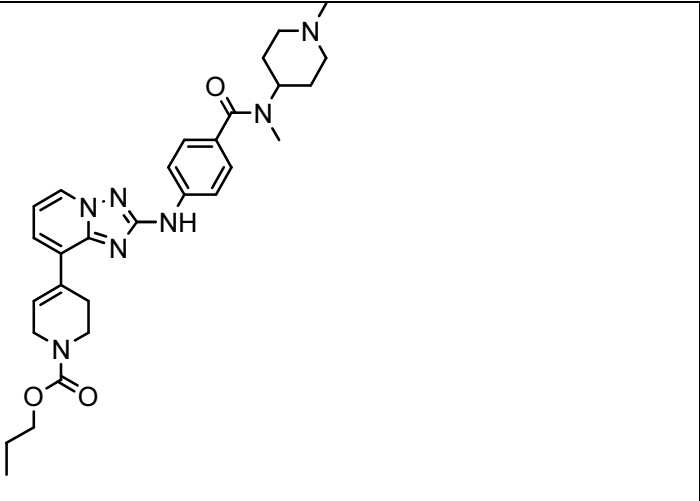
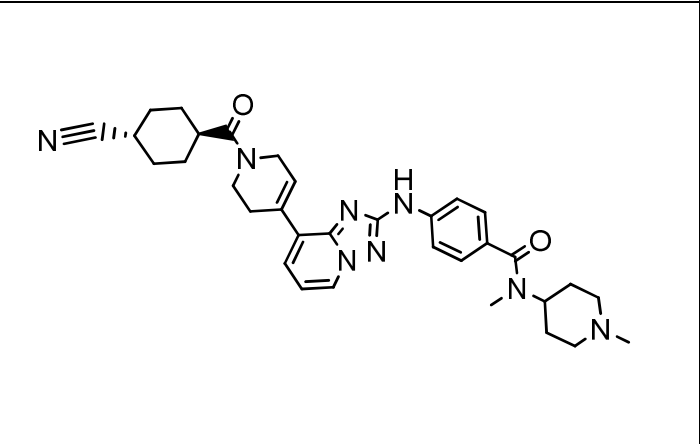
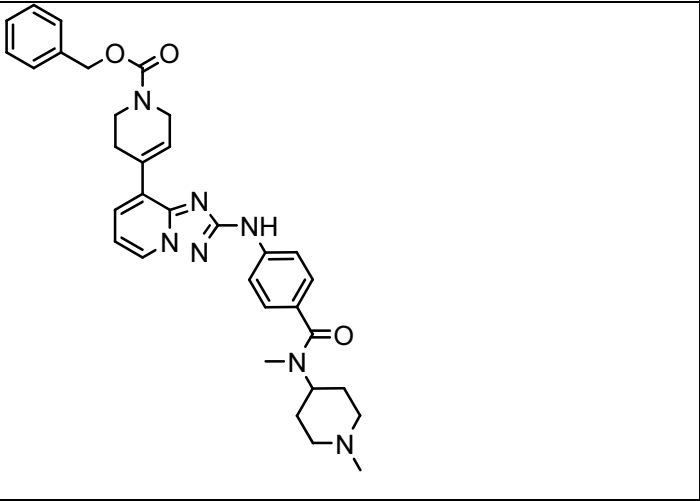
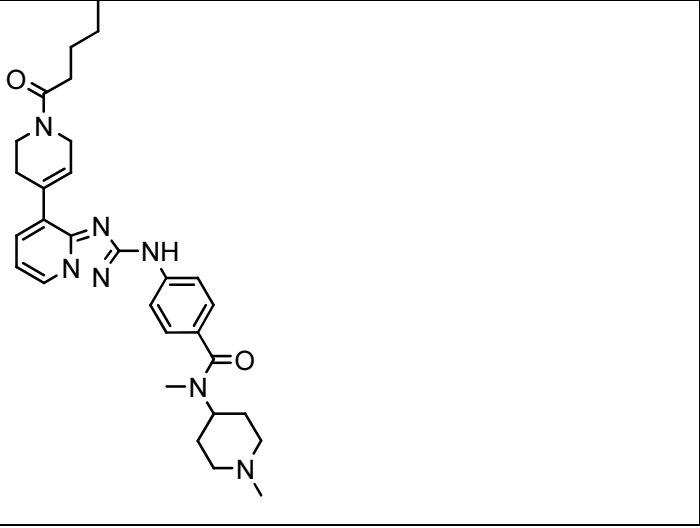
2-330		N-(1-isopropil-4-piperidil)-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-331		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-332		N-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-333		N-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-334		N-[1-metil-2-(1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-335		N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-336		N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-337		N-[(1-metil-3-piperidil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-338		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(4-pyridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-339		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-morfolinopiperidin-1-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-340		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-341		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

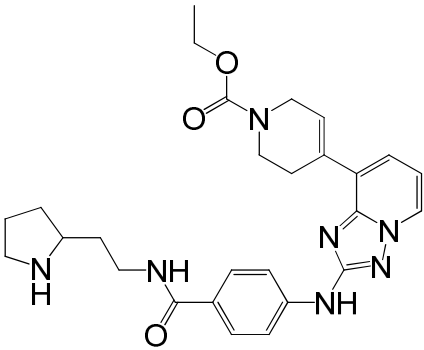
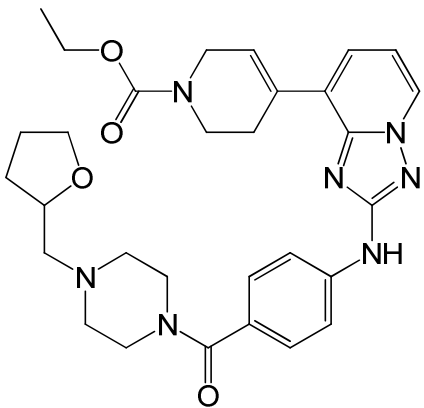
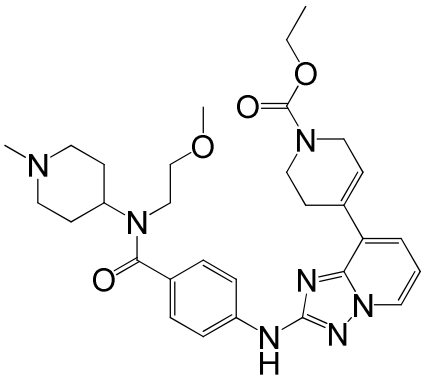
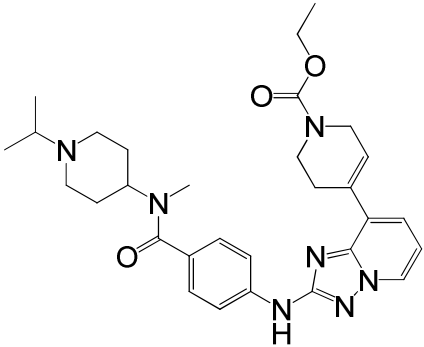
2-342		1-bencil-N-metil-4-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida
2-343		N-[2-(4-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-344		4-[[8-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-345		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de isobutilo

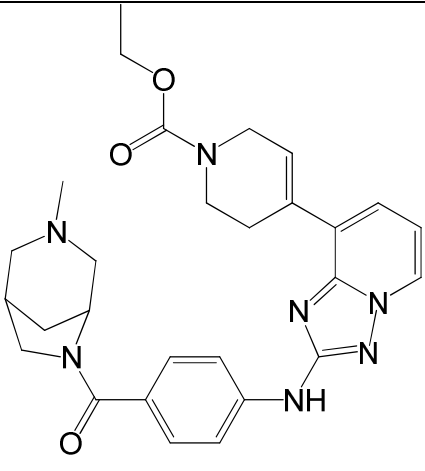
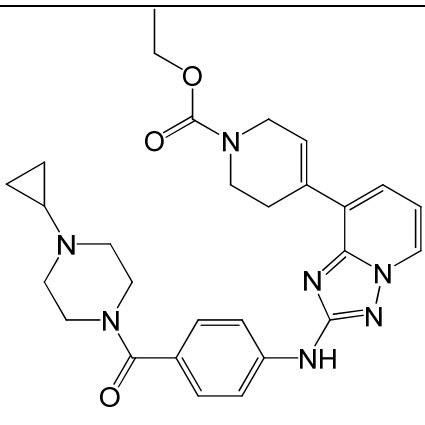
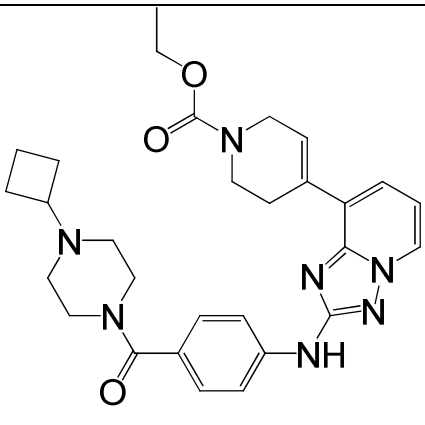
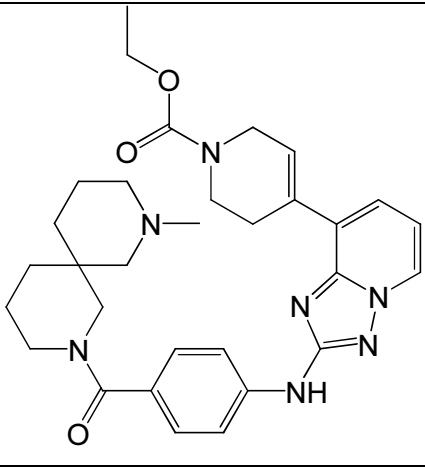
2-346		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo
2-347		4-[[8-[1-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-348		4-[[8-[1-(ciclohexanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

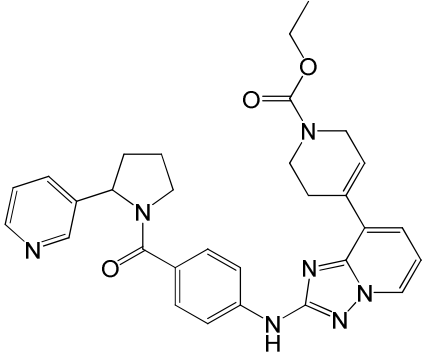
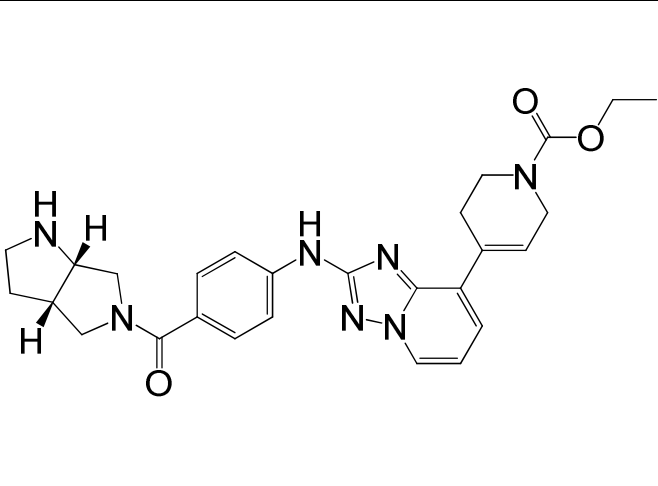
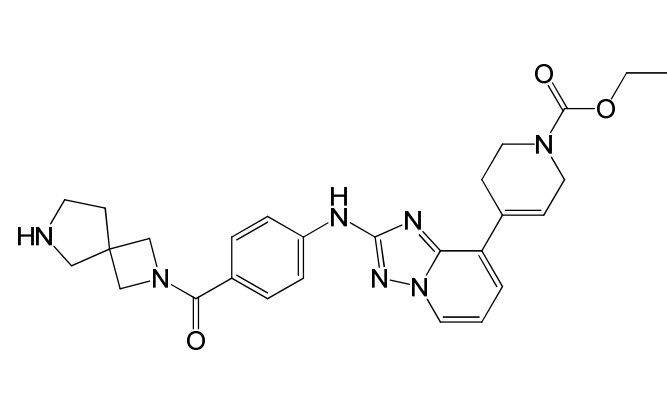
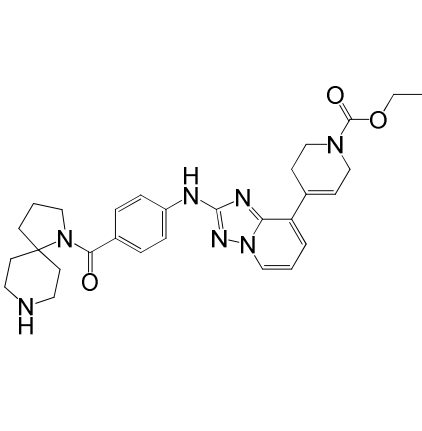
2-349		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de propilo
2-350		4-[[8-[1-(4-cianociclohexanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-351		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de bencilo
2-352		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-(1-pentanoil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

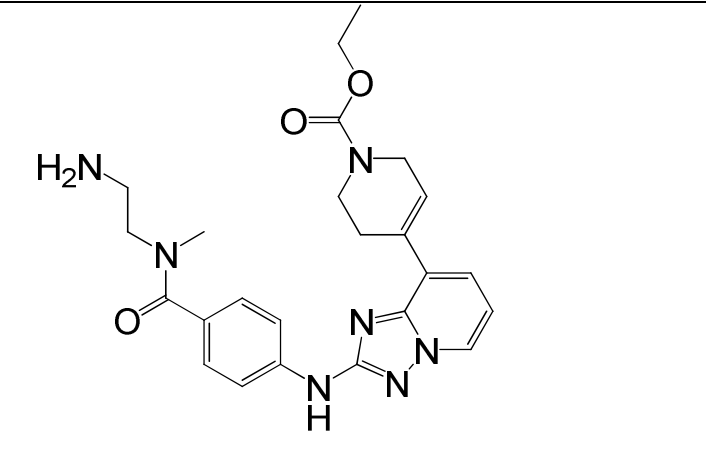
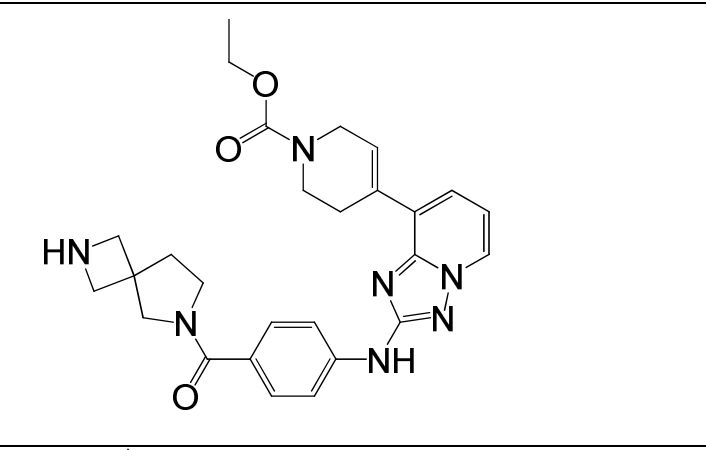
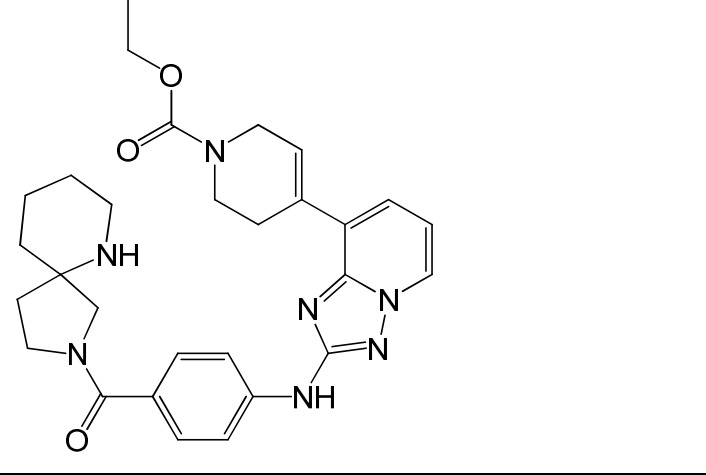
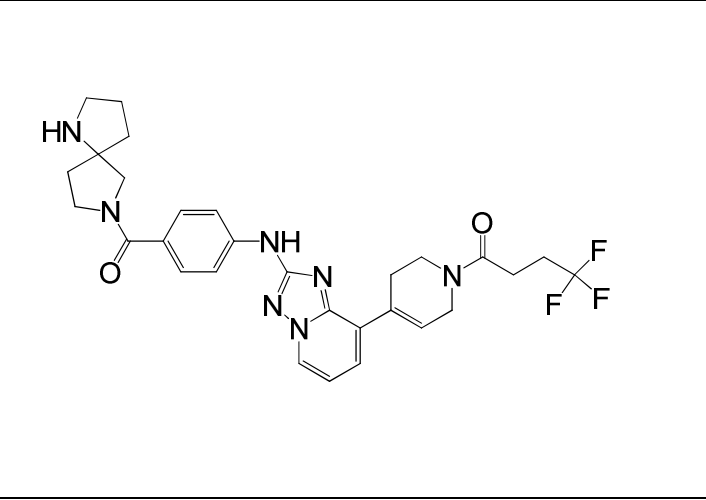
2-353		4-[2-[4-[metil-(1-metil-4-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo
2-354		4-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-355		4-[2-[4-[[2-(dimetilamino)-1-metil-etil]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-356		4-[2-[4-(1,4-diazepano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-357		4-[2-[4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-358		4-[2-[4-[4-(2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-359		4-[2-[4-[metil(8-quinolilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-360		4-[2-[4-(4-piperidilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-361		4-[2-[4-[metil(4-piridilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

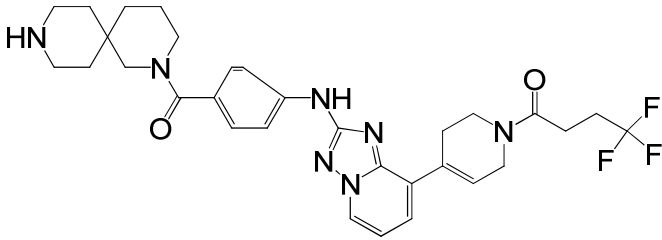
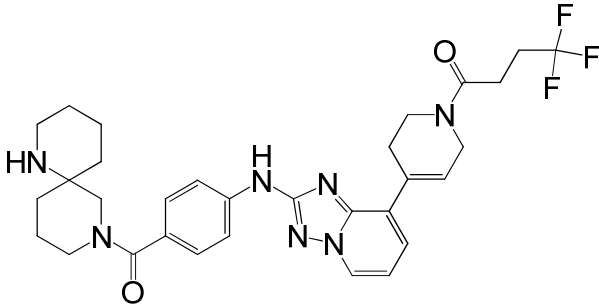
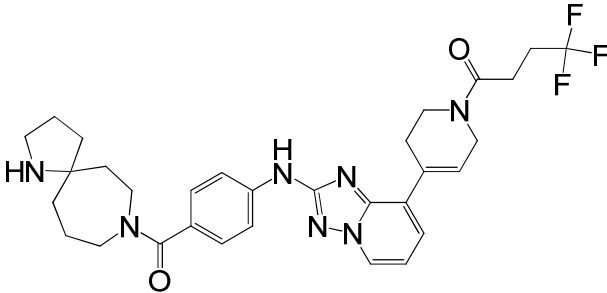
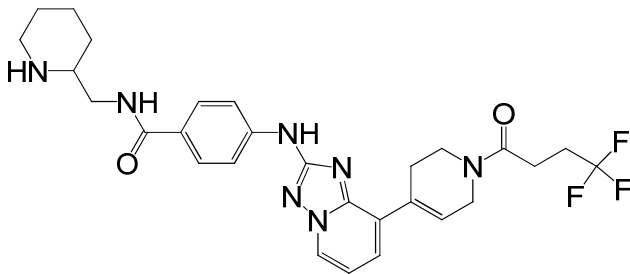
2-362		4-[2-[4-(2-pirrolidin-2-iletilcarbamoi)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-363		4-[2-[4-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-364		4-[2-[4-[2-metoxietil-(1-metil-4-piperidil)carbamoi]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-365		4-[2-[4-[(1-isopropil-4-piperidil)-metilcarbamoi]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-366		4-[2-[4-(3-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-367		4-[2-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-368		4-[2-[4-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-369		4-[2-[4-(8-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

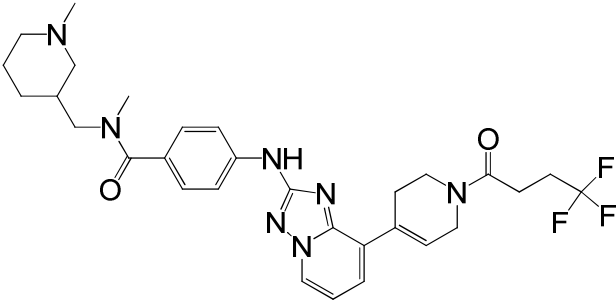
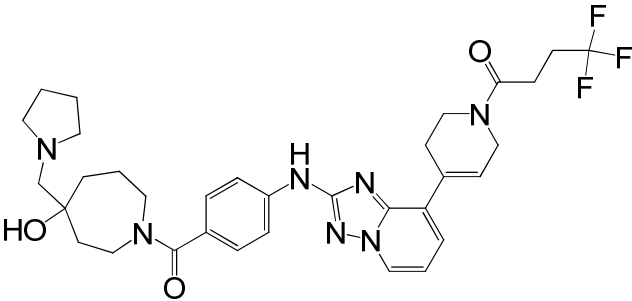
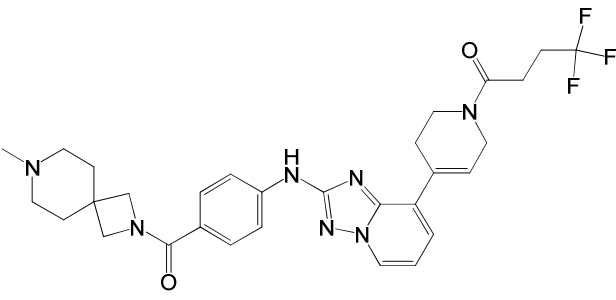
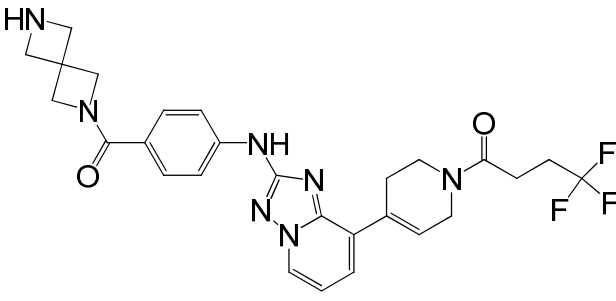
2-370		4-[2-[4-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-371		4-[2-[4-[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]pirrol-5-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-372		4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-373		4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

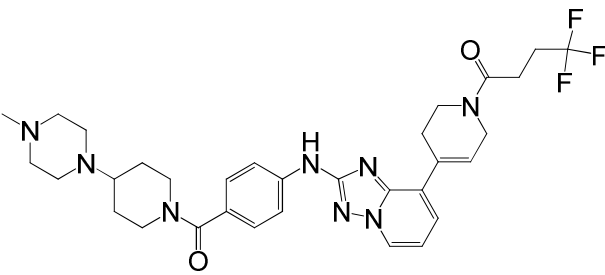
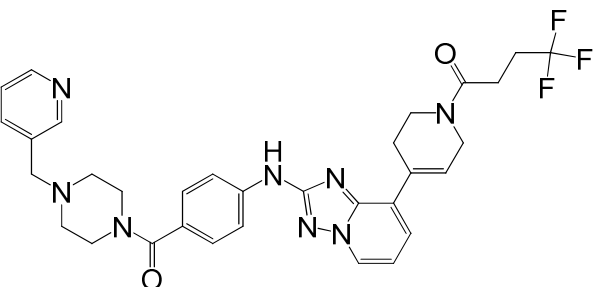
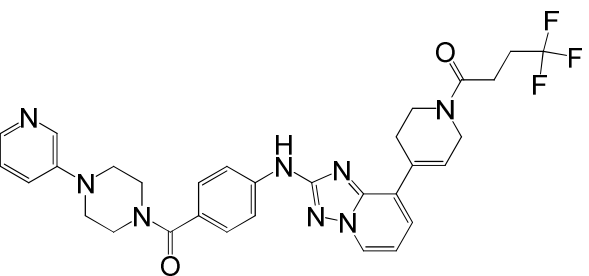
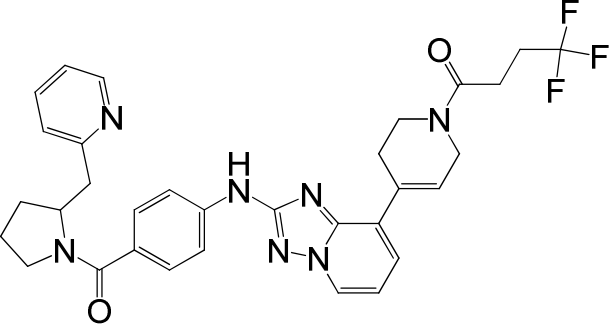
2-374		4-[2-[4-[2-aminoetil(metil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-375		4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-376		4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-377		1-[4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

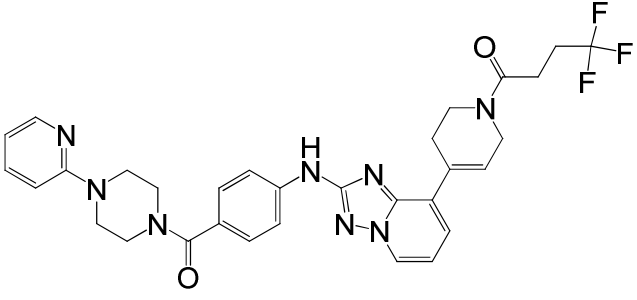
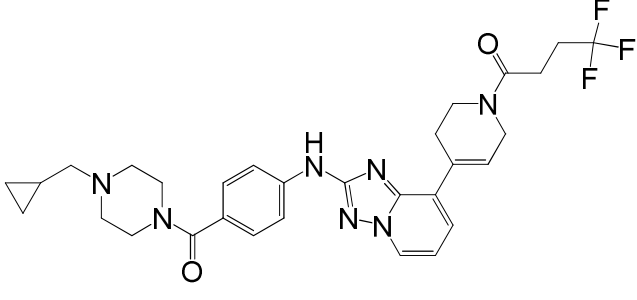
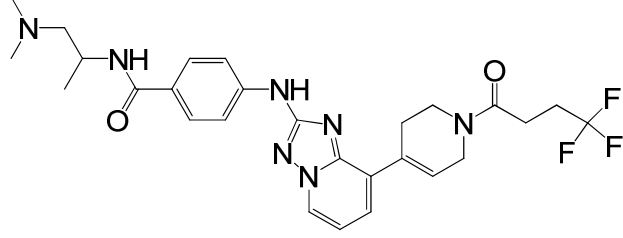
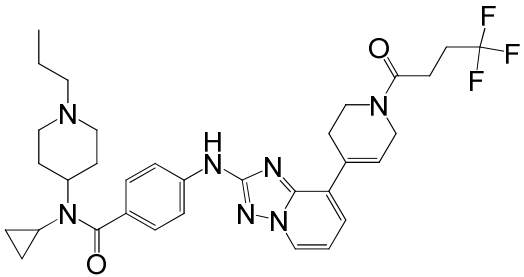
2-378		1-[4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-379		1-[4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-380		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-381		1-[4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[4.5]decano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

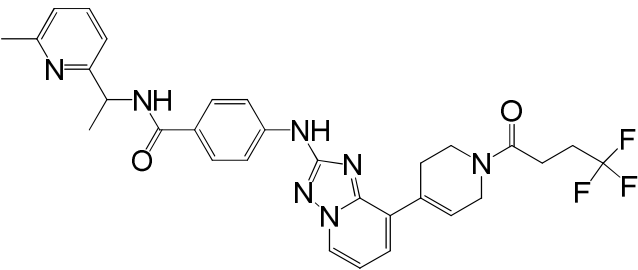
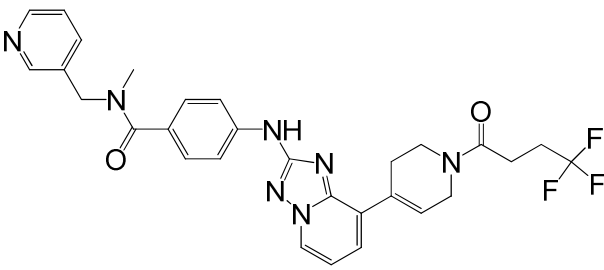
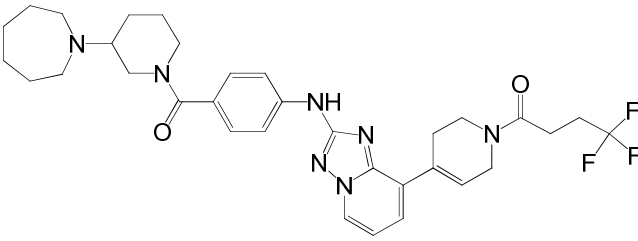
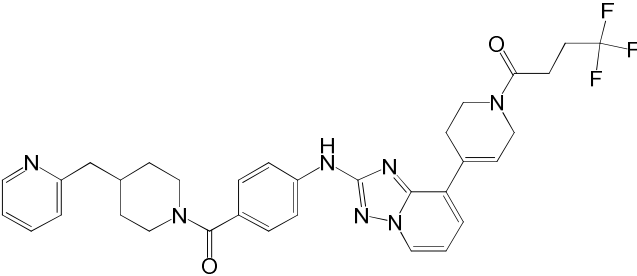
2-382		1-[4-[2-[4-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-383		1-[4-[2-[4-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-384		1-[4-[2-[4-(1,9-diazaespiro[4.6]undecano-9-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-385		N-(2-piperidilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

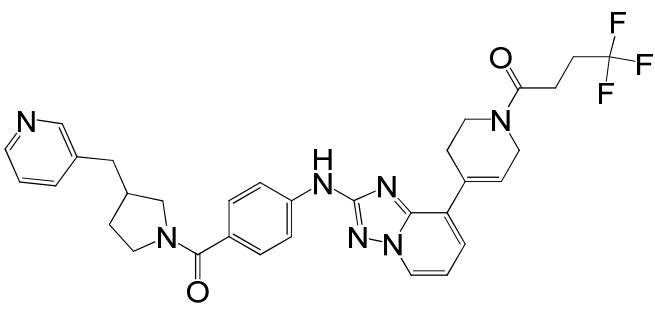
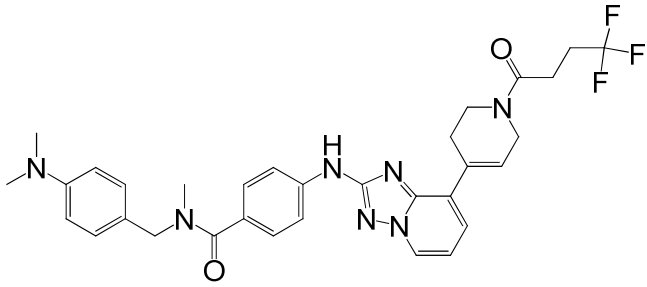
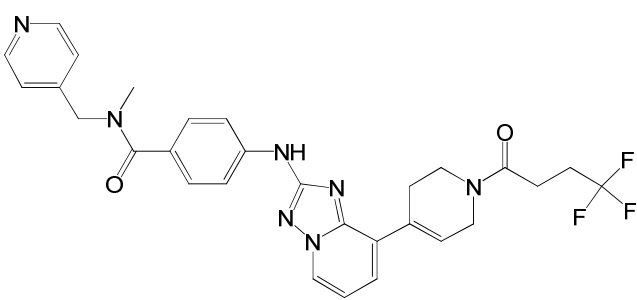
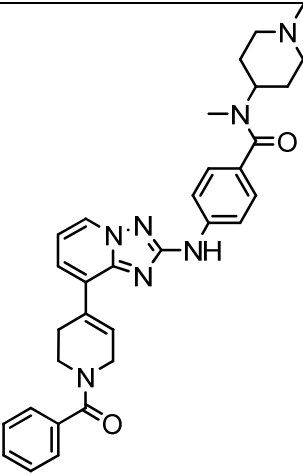
2-386		1-[4-[2-[4-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-pirrolo[2,3-c]pirrol-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-387		1-[4-[2-[4-[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]pirrol-5-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-388		N-(6-azaespiro[2.5]octan-2-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

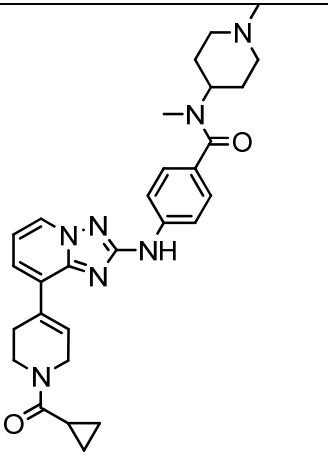
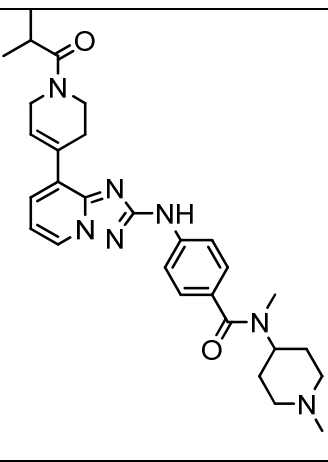
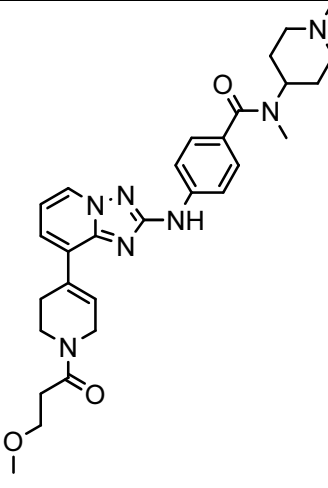
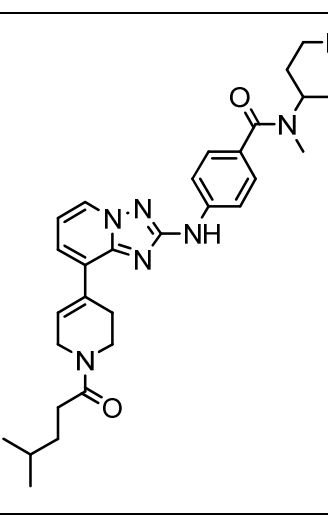
2-389		N-metil-N-[(1-metil-3-piperidil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-390		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)azepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-391		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-392		1-[4-[2-[4-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

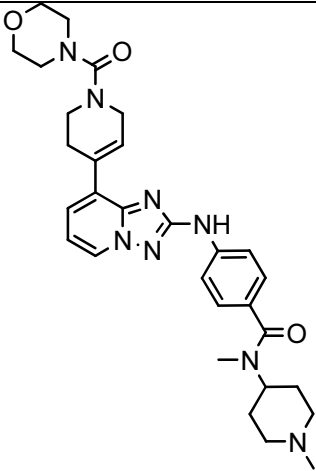
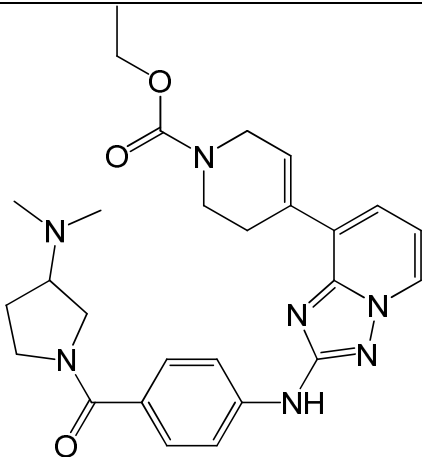
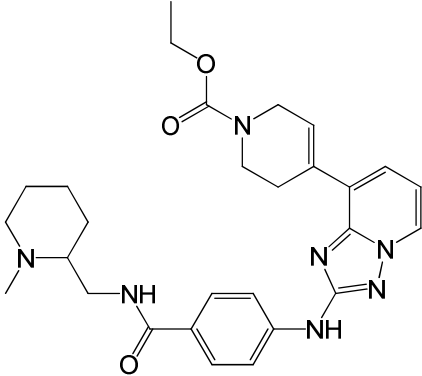
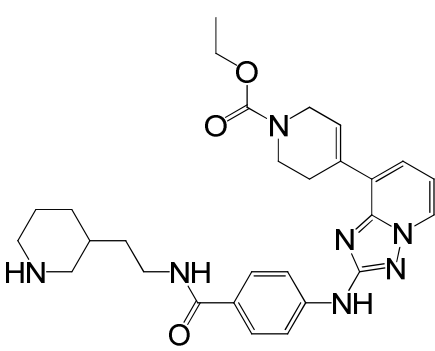
2-393		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-394		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-piridilmetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-395		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(3-piridil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-396		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[2-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

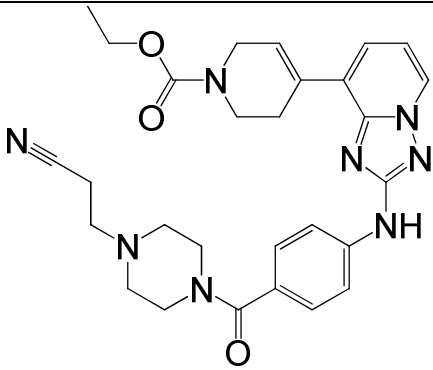
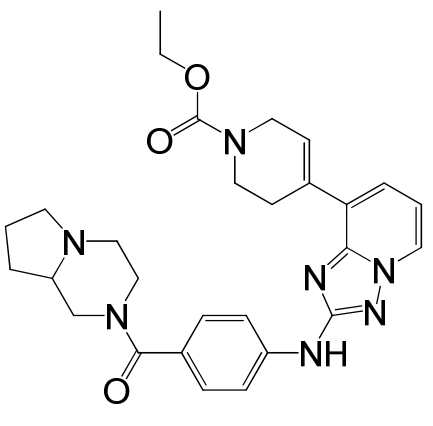
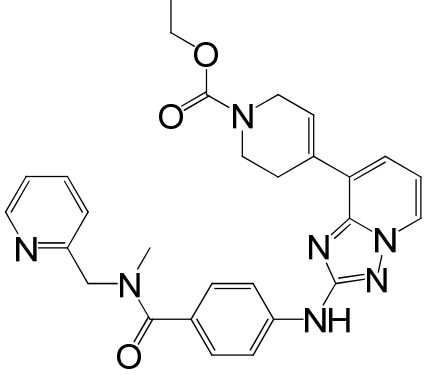
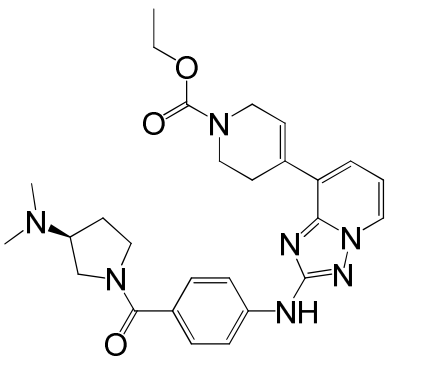
2-397		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-pyridil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-398		1-[4-[2-[4-[4-(ciclopropilmetil)pipe razin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona
2-399		N-[2-(dimetilamino)-1-metil-etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-400		N-ciclopropil-N-(1-propil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

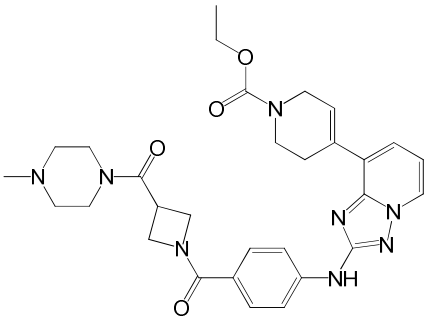
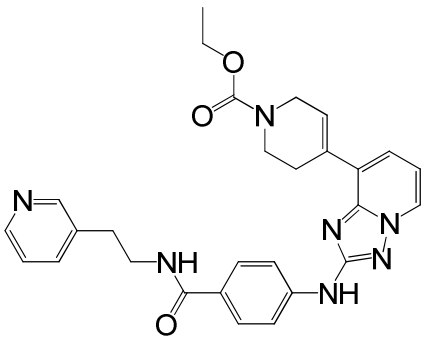
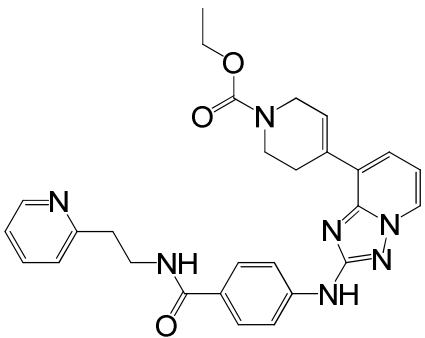
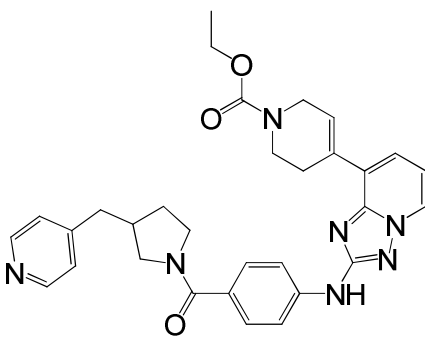
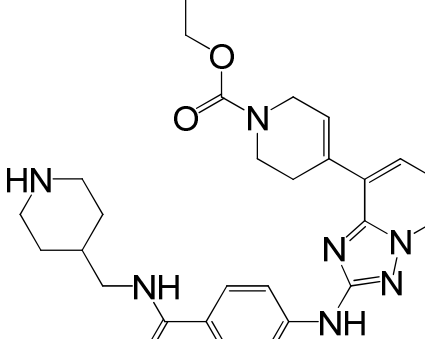
2-401		N-[1-(6-metil-2-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-402		N-metil-N-(3-piridilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-403		1-[4-[2-[4-[3-(azepan-1-il)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-404		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-piridilmetil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

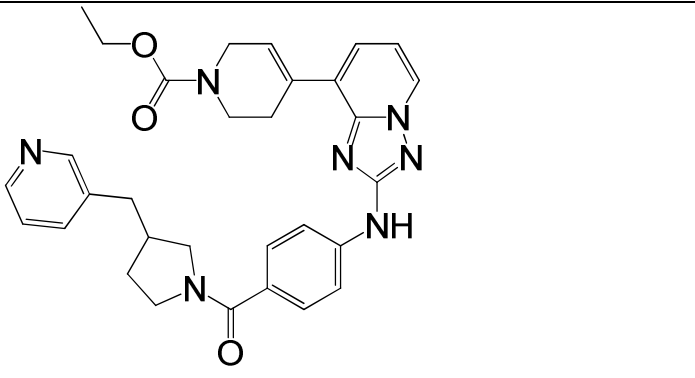
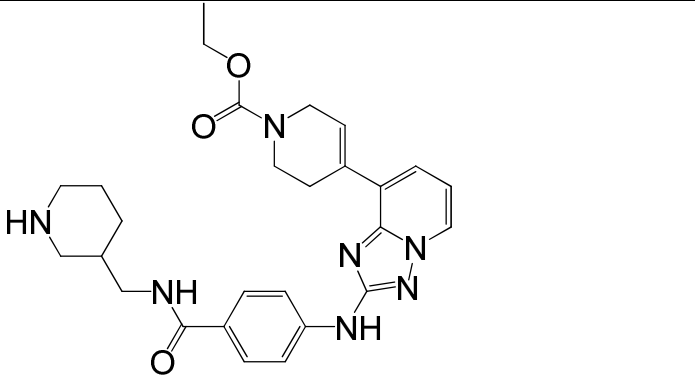
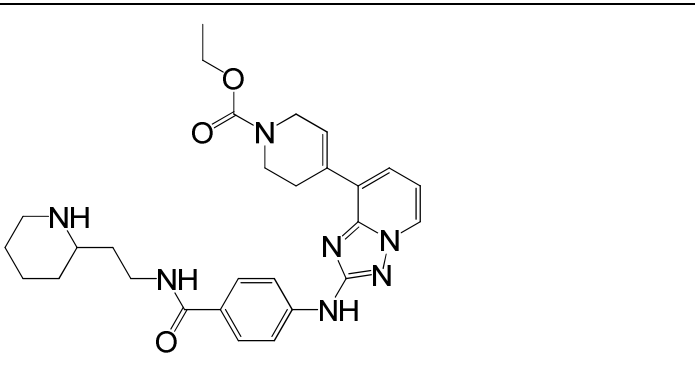
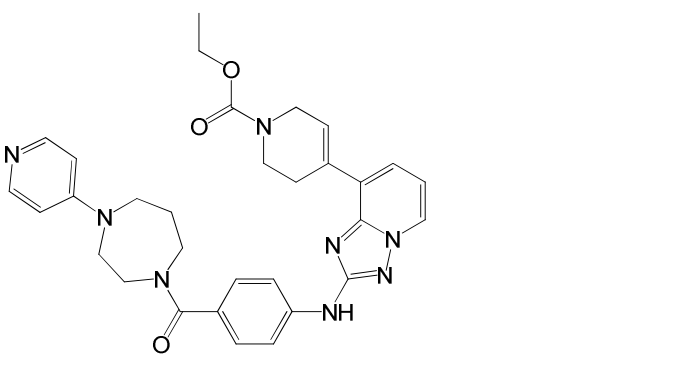
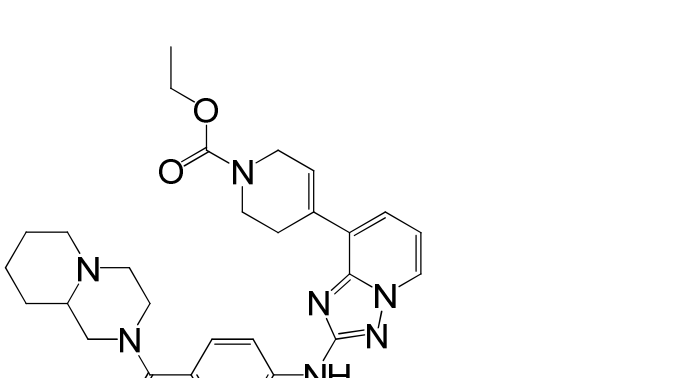
2-405		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(3-pyridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-406		N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-407		N-metil-N-(4-piridilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-408		4-[[8-(1-benzoil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

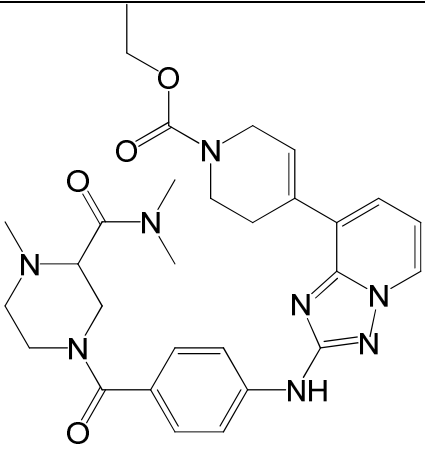
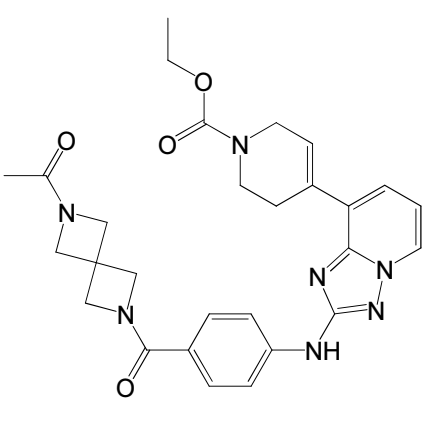
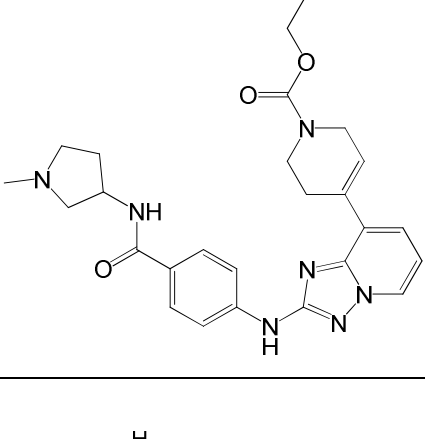
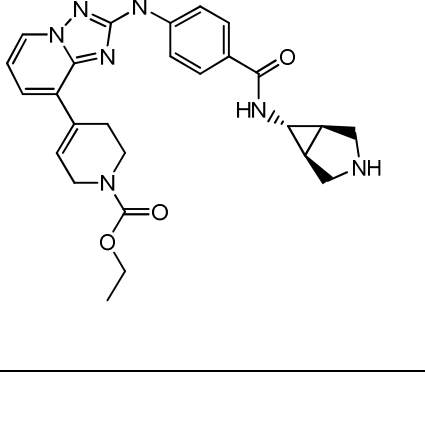
2-409		4-[[8-[1-(ciclopropanocarbon il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-410		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-411		4-[[8-[1-(3-metoxipropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-412		N-metil-4-[[8-[1-(4-metilpentanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

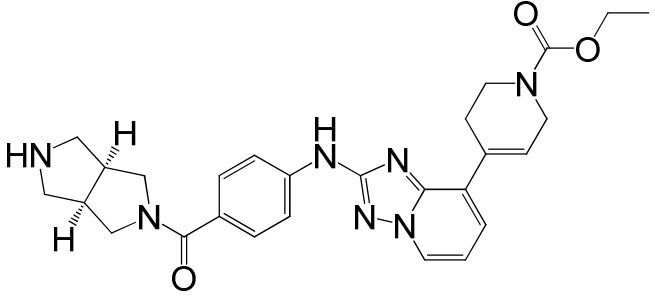
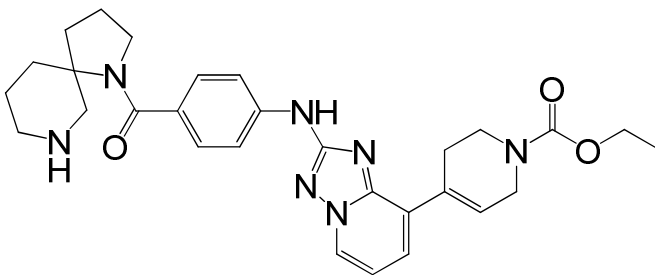
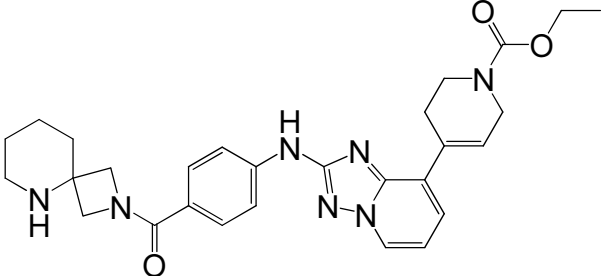
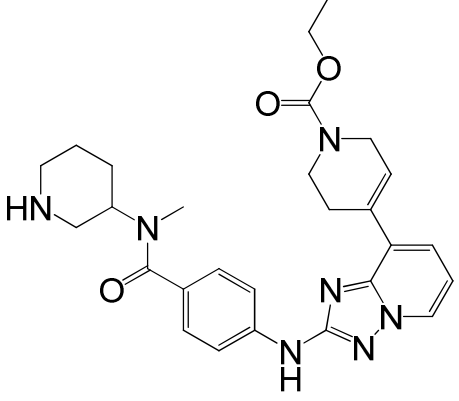
2-413		N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-4-[[8-[1-(morfolin-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-414		4-[2-[4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-415		4-[2-[4-[(1-metil-2-piperidil)metilcarbamoi]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-416		4-[2-[4-[2-(3-piperidil)etilcarbamoi]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

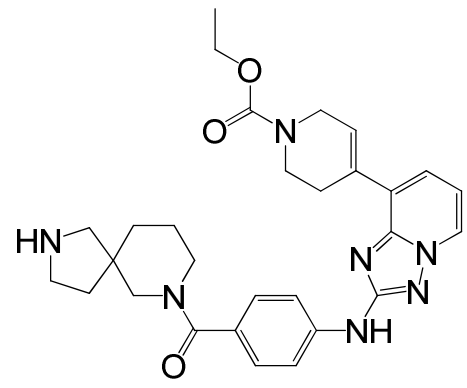
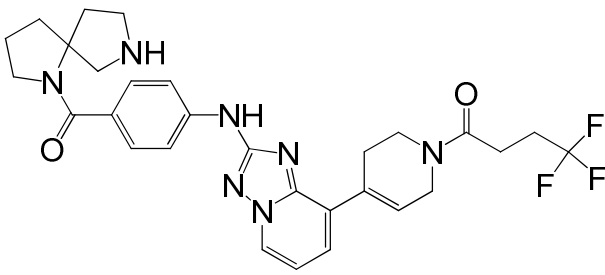
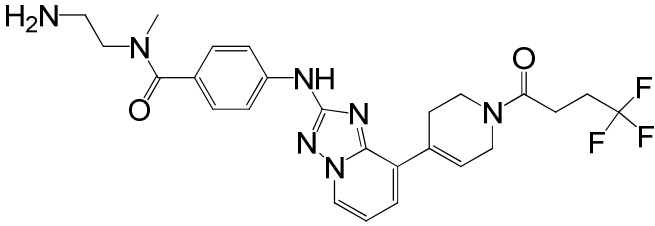
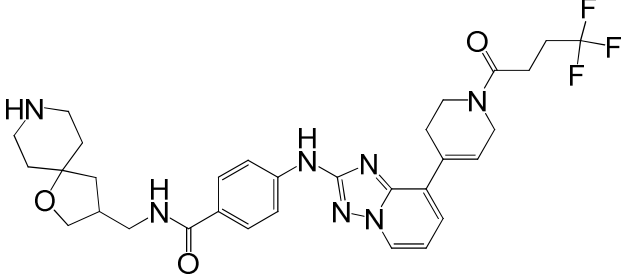
2-417		4-[2-[4-[4-(2-cianoetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-418		4-[2-[4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-419		4-[2-[4-[metil(2-piridilmetil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-420		4-[2-[4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirroli din-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

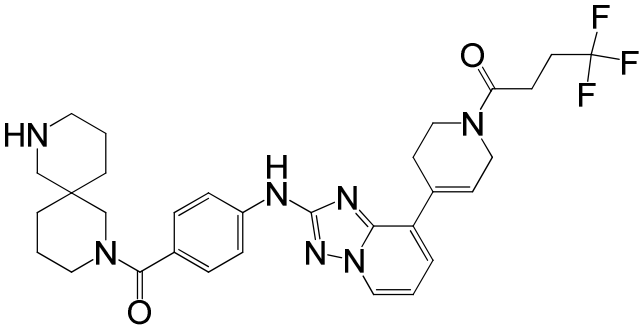
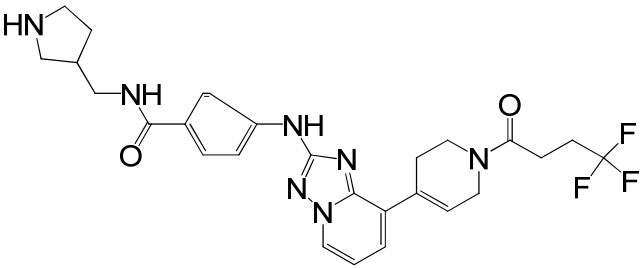
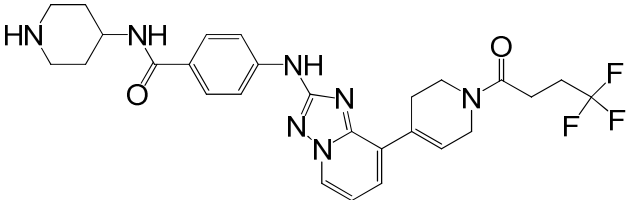
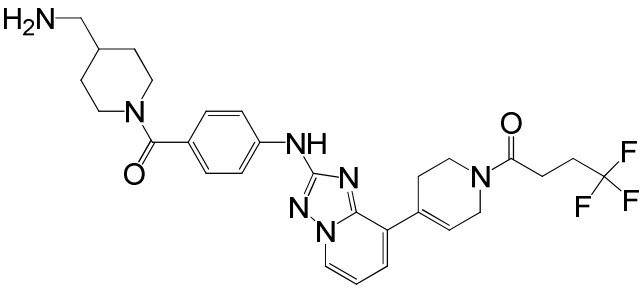
2-421		4-[2-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)azetidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-422		4-[2-[4-[2-(3-piridil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-423		4-[2-[4-[2-(2-piridil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-424		4-[2-[4-[3-(4-piridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-425		4-[2-[4-(4-piperidilmetilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

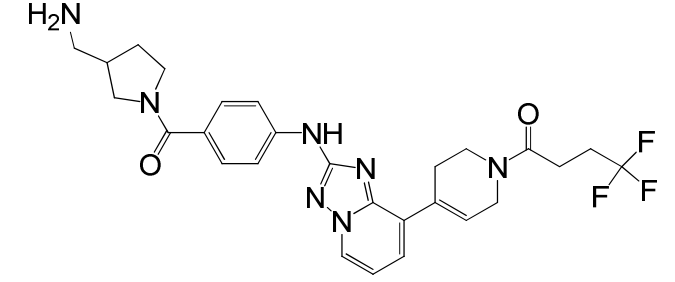
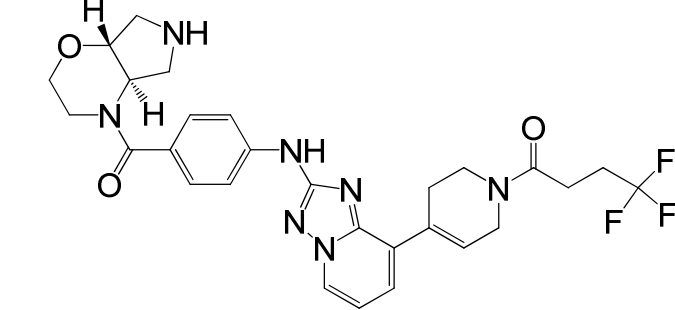
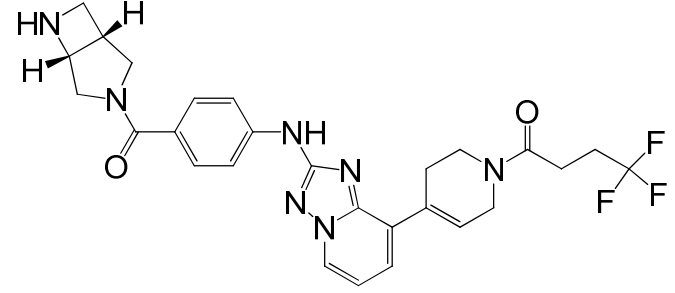
2-426		4-[2-[4-[3-(3-pyridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-427		4-[2-[4-(3-piperidilmetilcarbamoil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-428		4-[2-[4-[2-(2-piperidil)etilcarbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-429		4-[2-[4-[4-(4-piridil)-1,4-diazepano-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-430		4-[2-[4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-431		4-[2-[4-[3-(dimetilcarbamoil)-4-metil-piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-432		4-[2-[4-(6-acetil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-433		4-[2-[4-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-434		4-[2-[4-[[[(1S,5R)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

2-435		4-[2-[4-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-436		4-[2-[4-(1,9-diazaespiro[4.5]decano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-437		4-[2-[4-(2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-438		4-[2-[4-[metil(3-piperidil)carbamoil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo

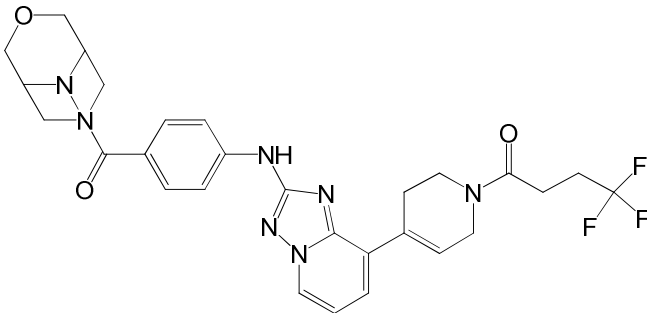
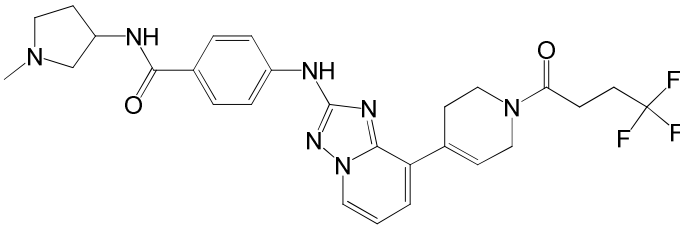
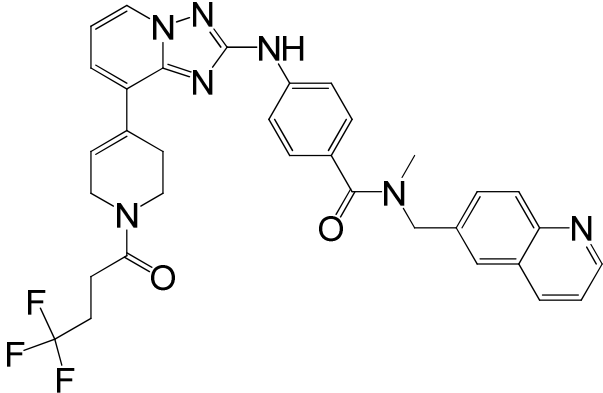
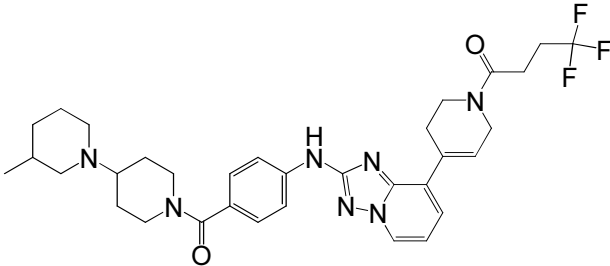
2-439		4-[2-[4-(2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo
2-440		1-[4-[2-[4-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-441		N-(2-aminoetil)-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-442		N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

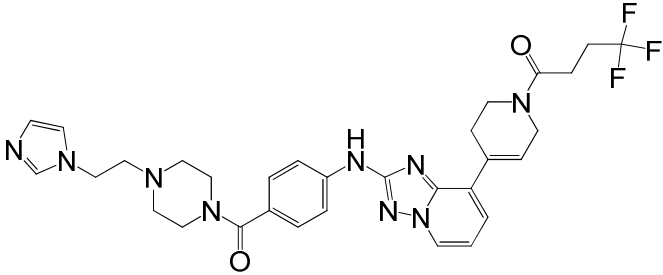
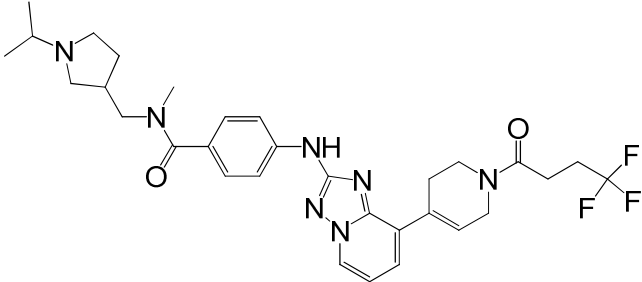
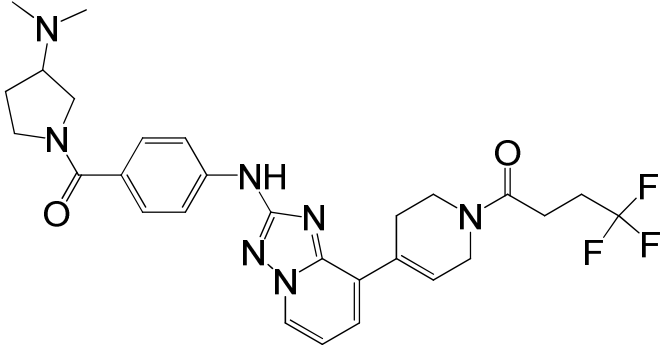
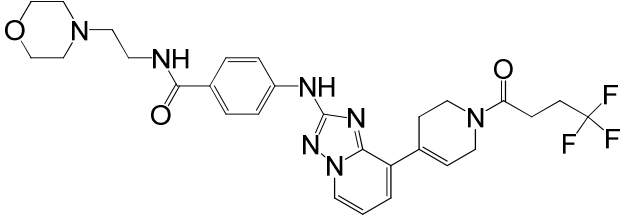
2-443		1-[4-[2-[4-(2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-444		N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-445		N-(4-piperidil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-446		1-[4-[2-[4-[4-(aminometil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

2-447		1-[4-[2-[4-[3-(aminometil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-448		1-[4-[2-[4-[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-449		1-[4-[2-[4-[(1R,5R)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-3-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

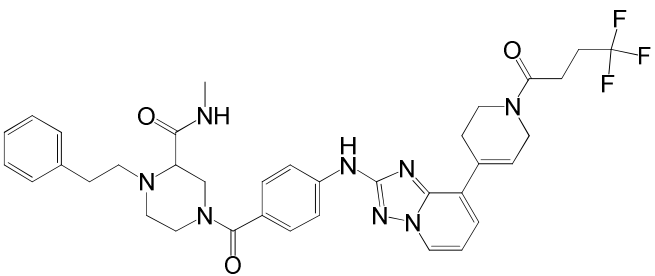
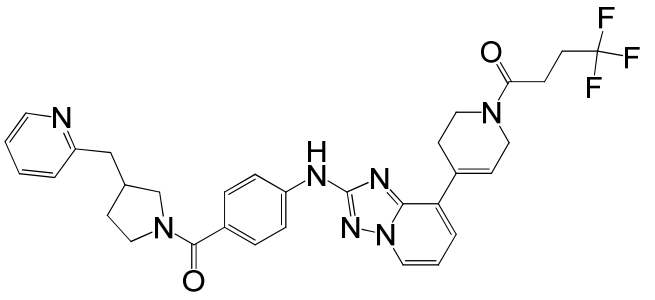
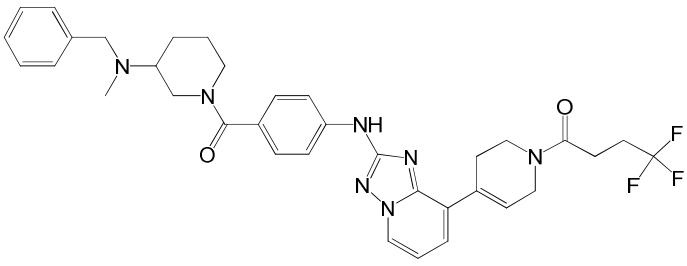
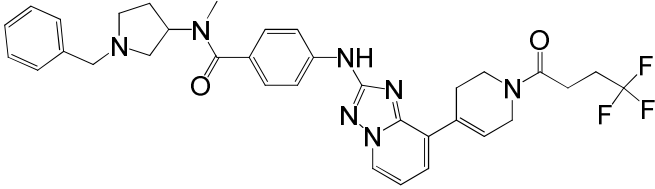
2-450		1-[4-[2-[4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-451		N-(azetidin-3-il)-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-452		1-[4-[2-[4-[4-(aminometil)-3-azabicyclo[2.1.1]hexano-3-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-453		1-[4-[2-[4-(2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona

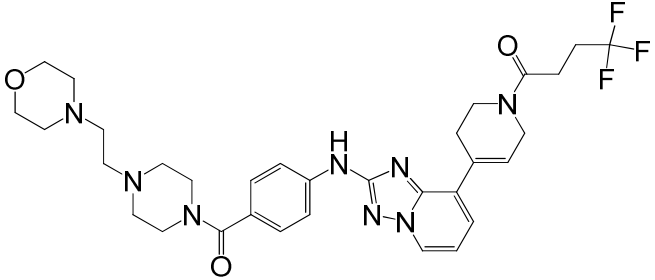
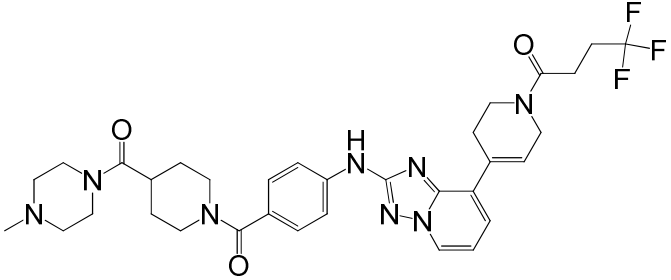
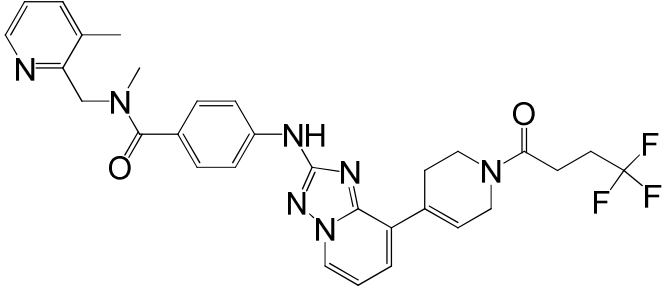
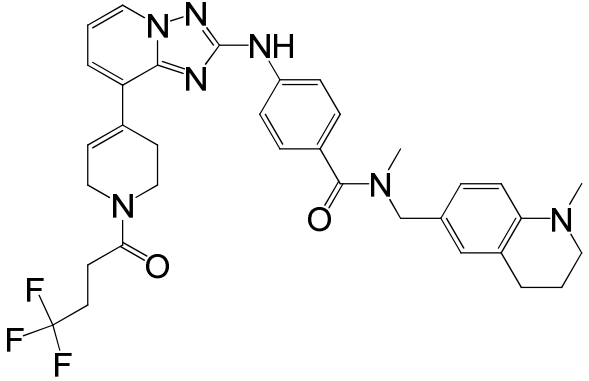
2-454		N-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-455		N-[2-(1-piperidil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-456		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(4-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-457		N,N,4-trimetil-1-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida

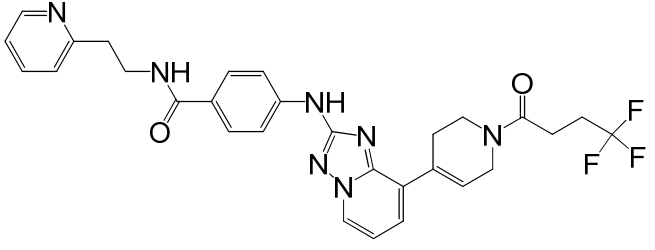
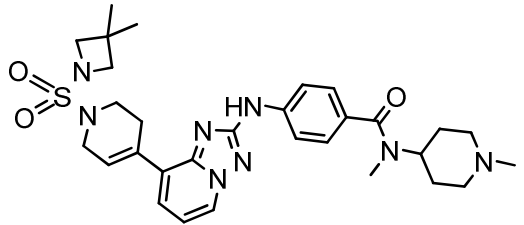
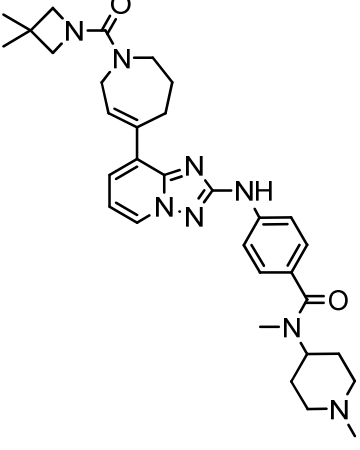
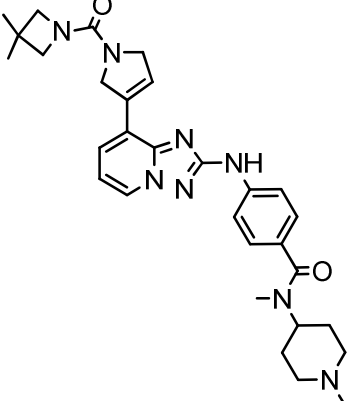
2-458		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nono-7-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-459		N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-460		N-metil-N-(6-quinolilmetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-461		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(3-metil-1-piperidil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona

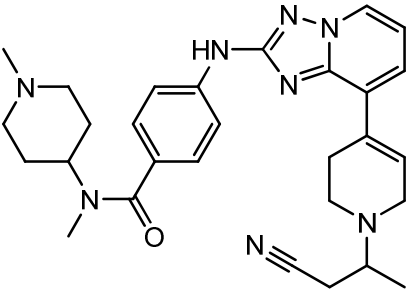
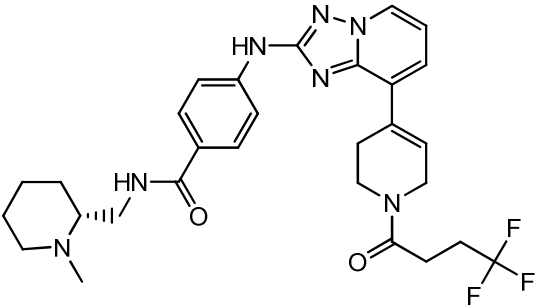
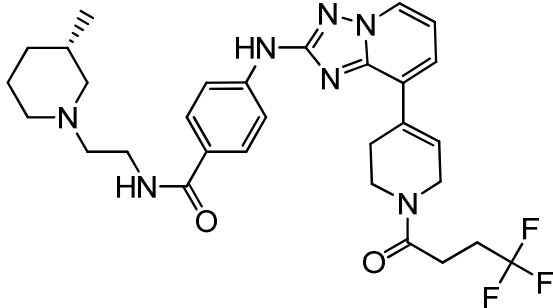
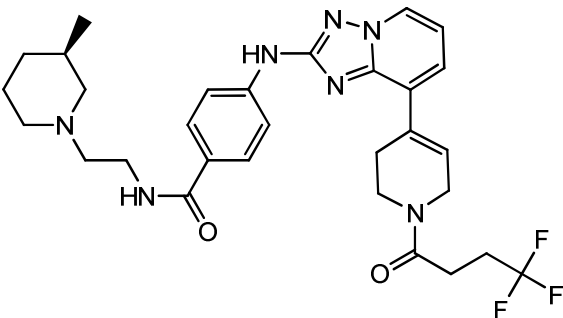
2-462		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-imidazol-1-iletil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-463		N-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-464		1-[4-[2-[4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-465		N-(2-morfolinoetil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

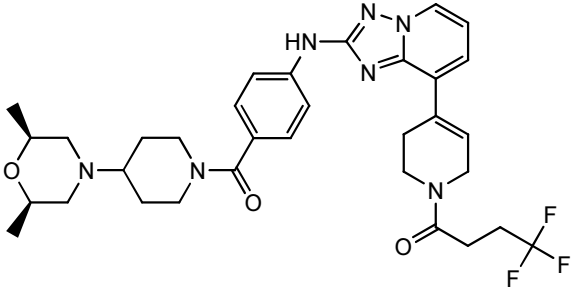
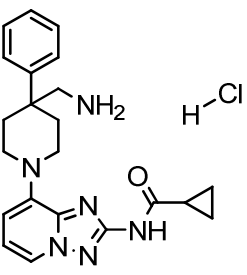
2-466		N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-467		N-[(1-metil-4-piperidil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-468		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(6-metil-2-piridil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-469		N-[(3R)-quinuclidin-3-il]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-470		N-metil-1-(2-feniletìl)-4-[4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanòil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoil]piperazin-2-carboxamida
2-471		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[3-(2-piridilmetil)pirrolidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-472		1-[4-[2-[4-[3-[bencil(metil)amino]piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
2-473		N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-N-metil-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanòil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-474		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-475		4,4,4-trifluoro-1-[4-[2-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]butan-1-ona
2-476		N-metil-N-[(3-metil-2-piridil)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-477		N-metil-N-[(1-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il)metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-478		N-[2-(2-piridil)etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-479		4-[[8-[1-(3,3-dimetilazetidín-1-il)sulfonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-480		4-[[8-[1-(3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)-2,3,4,7-tetrahidroazepín-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-481		4-[[8-[1-(3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

2-482		4-[[8-[1-(2-ciano-1-metil-etil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida
2-483		N-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-484		N-[2-[(3S)-3-metil-1-piperidil]etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida
2-485		N-[2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]etil]-4-[[8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida

2-486		1-[4-[2-[4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]piperidin-1-carbonyl]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
3-1		N-[8-[4-(aminometil)-4-fenil-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida; clorhidrato

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Las síntesis de los compuestos pueden emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida como intermedios. Las mezclas de compuestos diastereoméricos particulares pueden separarse, o enriquecerse en uno o más diastereómeros particulares, mediante métodos cromatográficos o de cristalización. De manera similar, las mezclas enantioméricas pueden separarse, o enriquecerse enantioméricamente, usando las mismas técnicas u otras conocidas en la materia. Cada uno de los átomos de carbono o nitrógeno asimétricos pueden estar en la configuración R o S y ambas configuraciones se encuentran dentro del alcance de la invención.

En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa misma manera. A menos que se especifique lo contrario, si se usan cuñas sólidas o líneas discontinuas, pretende indicarse la estereoquímica relativa.

Otro aspecto incluye profármacos de los compuestos de la presente

invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, incluyendo grupos protectores de amino y protectores de carbono que se liberan, por ejemplo, hidrolizan, para dar el compuesto de la presente invención en condiciones fisiológicas.

El término "profármaco" se refiere a una forma precursora o derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente en comparación con el compuesto parental, y que es capaz de activarse enzimática o hidrolíticamente o convertirse en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" *Biochemical Society Transactions*, 14, págs. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt et al., (ed.), págs. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, y profármacos de 5-fluorocitosina y 5-fluorouridina.

Una clase particular de profármacos son compuestos en los que un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidinio está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un alcóxicarbonilo (-CO-OR), o un grupo acicloxialquilo-alcóxicarbonilo (-CO-O-R-O-CO-R) donde R es un grupo monovalente o divalente, por ejemplo, alquilo, alquilenilo o arilo, o un grupo que tiene la Fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquilo, donde P1 y P2 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, alquilo o arilo. En una realización particular, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de Fórmula 0, Fórmula I o Fórmula II. Los profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, con un grupo activado, tal como grupos acilo, para unirse, por ejemplo, a un átomo de nitrógeno en el compuesto al carbonilo ejemplar del grupo acilo activado. Los ejemplos de compuestos de carbonilo activados son aquellos que contienen un grupo saliente unido al grupo carbonilo, e incluyen, por ejemplo, haluros de acilo, aminas de acilo, sales de acil piridinio, alcóxidos de acilo, fenóxidos de acilo,

tales como p-nitrofenoxi acilo, dinitrofenoxi acilo, fluorofenoxi acilo, y difluorofenoxi acilo. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en disolventes inertes a temperaturas reducidas, tales como de -78 a aproximadamente 50 °C. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, o una base orgánica, tal como una amina, incluyendo piridina, trimetilamina, trietilamina, trietanolamina, o similares.

También se incluyen otros tipos de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto que contiene carboxilo libre adecuado de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, puede derivatizarse como una amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse en forma de profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitación, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o un grupo fosforiloximetiloxycarbonilo, como se indica en Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como son los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en los que el grupo acilo puede ser un alquil éster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácidos como se ha descrito anteriormente, también están incluidas. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10. Ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcóxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcóxicarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinoílo, alcanóilo (C_1-C_6), alfa-amino alcanóilo (C_1-C_4), arilacilo y alfa-aminoacilo, o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, donde cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquilo (C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Un "grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactivo en una reacción química que se desplaza del primer reactivo en la reacción química. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, átomos

halógenos, grupos alcoxi y sulfoniloxi. Los grupos sulfoniloxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metil sulfoniloxi (grupo mesilato) y trifluorometilsulfoniloxi (grupo triflato)) y grupos arilsulfoniloxi (por ejemplo, p-toluenosulfoniloxi (grupo tosilato) y p-nitrosulfoniloxi (grupo nosilato)).

SÍNTESIS DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE JANUS CINASA

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas descritas en el presente documento. En determinadas realizaciones, pueden usarse procesos bien conocidos en la técnica química, además de, o a la luz de, la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida por lo general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o bien se preparan con facilidad utilizando métodos bien conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por los métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (ed. 1967-1999), *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo sus suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein)). o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editores Katritzky y Rees, Pergamon Press, 1984.

Los compuestos pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos mediante un enfoque combinatorio de separación y mezcla "split and mix" o mediante múltiples síntesis paralelas usando química de fase de solución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1.

Con propósitos ilustrativos, los Esquemas de reacción 1-24 ilustrados a continuación proporcionan rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas. Aunque en los Esquemas se representan algunos materiales de partida y reactivos específicos, y se analizan a continuación, pueden sustituirse

por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

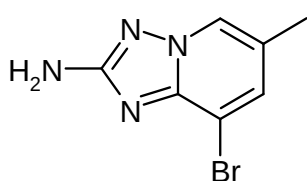
En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de protección. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, fenilsulfonilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determinará fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Otras conversiones usadas de manera común en la síntesis de compuestos de la presente invención, y que pueden llevarse a cabo usando una variedad de reactivos y condiciones, incluyen las siguientes:

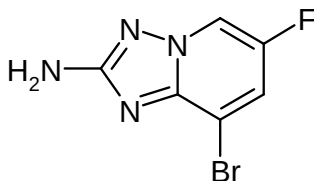
- (1) Reacción de un ácido carboxílico con una amina para formar una amida. Dicha transformación puede lograrse usando varios reactivos conocidos para los expertos en la materia, pero puede encontrarse una revisión exhaustiva en *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852.
- (2) La reacción de una amina primaria o secundaria con un haluro de arilo o un pseudo haluro, por ejemplo, un triflato, conocida comúnmente como "acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig" puede lograrse usando una variedad de catalizadores, ligandos y bases. Se proporciona una revisión de estos métodos en *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2010, 575-581.
- (3) Una reacción de acoplamiento cruzado de paladio entre un haluro de arilo y un ácido vinil borónico o un éster de boronato. Esta transformación es un tipo de "acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura", una clase de reacción que se ha revisado exhaustivamente en *Chemical Reviews*, 1995, 95(7), 2457-2483.
- (4) Los expertos en la materia conocen bien la hidrólisis de un éster para dar el ácido carboxílico correspondiente y las condiciones incluyen: para ésteres de metilo y etilo, el uso de una base acuosa fuerte, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio o un ácido mineral acuoso fuerte, tal como HCl; para un éster de terc-butilo, la hidrólisis podría llevarse a cabo usando ácido, por

ejemplo, HCl en dioxano o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM).

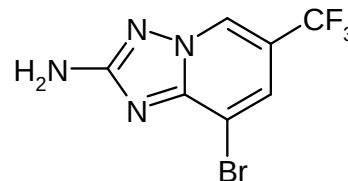
El Esquema 1 proporciona detalles de las reacciones disponibles para la preparación de compuestos de la invención en los que R^2 de la Fórmula 0 es del tipo (a). El Compuesto (1-3) puede prepararse a partir de 3-bromo-2-aminopiridina (1-1) de acuerdo con el documento WO2009/155551, incorporado al presente documento por referencia, y puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig con un haluro de arilo, un ejemplo del cual puede ser 4-yodobenzoato de etilo, usando un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$) o acetato de paladio (II) ($Pd(OAc)_2$), un ligando de fosfina, tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y una base, tal como carbonato de cesio. Cuando (1-1) tiene sustituyentes adicionales en el anillo piridina, puede prepararse un compuesto (1-3) que tiene una sustitución adicional en el anillo de 6 miembros. En la bibliografía se conoce, y está disponible en el mercado, una amplia diversidad de 3-bromo-2-aminopiridinas sustituidas y las preparaciones de los compuestos (i), (ii) y (iii) a partir de la 3-bromo-2-aminopiridina sustituida correspondiente, usando procedimientos químicos análogos a los que se muestran para (1-3) en el Esquema 1, se describen en los documentos WO2011/092272, WO2010/141796 y WO2010/141796, respectivamente, incorporados cada uno al presente documento por referencia.



(i)



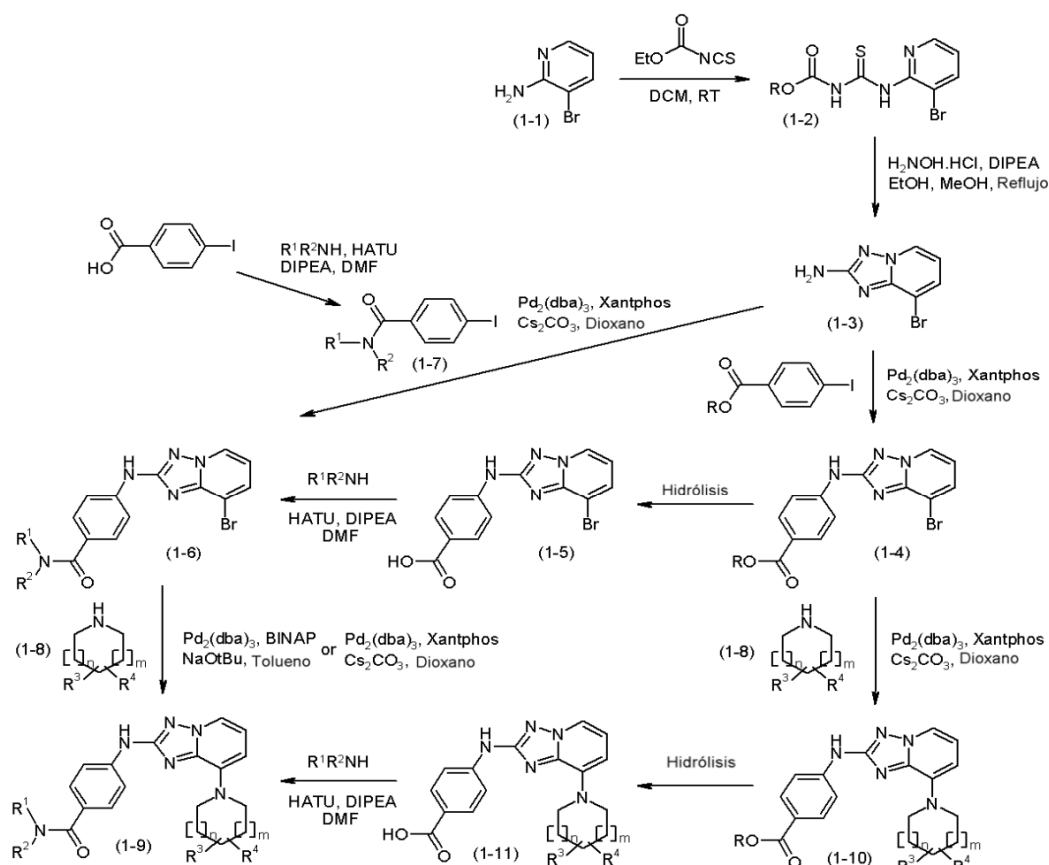
(ii)



(iii)

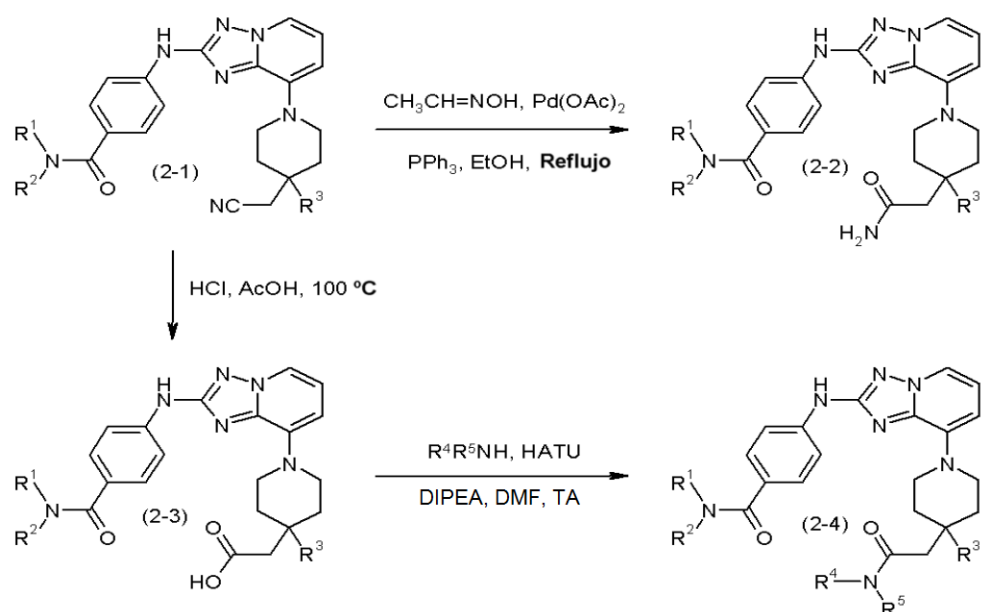
Un éster (1-4) puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente (1-5) usando condiciones convencionales que serían dependientes del grupo éster particular presente. Una amida (1-6) puede formarse a partir de (1-5) usando una amina R^1R^2NH en condiciones de acoplamiento convencionales, por ejemplo, usando (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (HATU) en presencia de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). El intermedio (1-6) también puede prepararse directamente a partir de (1-3) y la amida (1-7) usando los mismos procedimientos químicos en una secuencia alternativa. El compuesto (1-6) puede convertirse después en (1-9) mediante reacción con una amina secundaria cíclica (1-8) mediante un acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando adecuado, tal

como Xantphos en presencia de una base que proporciona estructuras de Fórmula 0, siendo R^2 del tipo (a). Como alternativa, el éster (1-4) puede someterse a una aminación catalizada por paladio con (1-8) para dar (1-10). Después, el resto éster en (1-10) puede hidrolizarse en condiciones convencionales para dar un ácido (1-11) que después puede hacerse reaccionar con una amina R^1R^2NH para dar un compuesto (1-9).



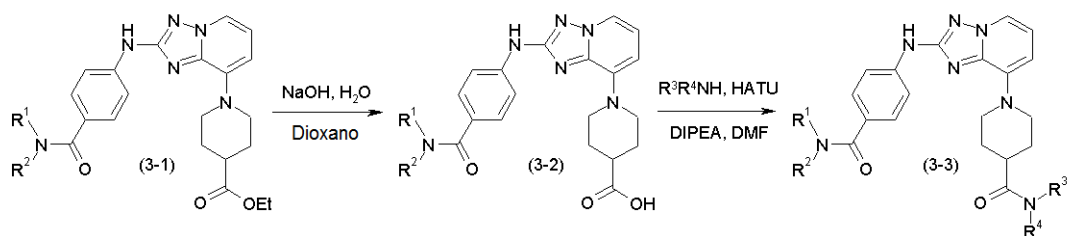
Esquema 1

En el Esquema 1, R^3 o R^4 puede elaborarse adicionalmente. Por ejemplo, en el Esquema 2, en el que R^4 es CH_2CN (2-1), el grupo nitrilo puede convertirse en la amida primaria correspondiente (2-2). Los reactivos adecuados para esta conversión incluyen acetaldoxima en presencia de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina. El grupo nitrilo en (2-1) también puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente (2-3) que a su vez puede tratarse con una amina R^4R^5NH en condiciones de amidación convencionales para proporcionar compuestos del tipo (2-4).



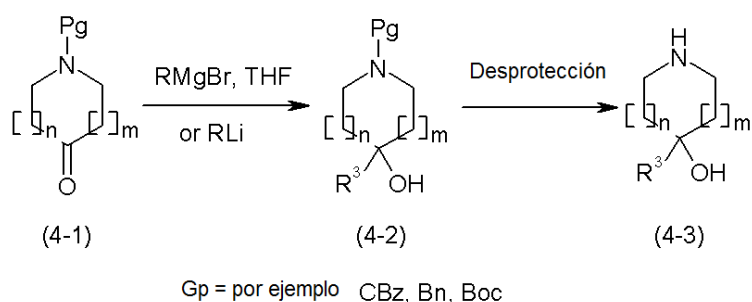
Esquema 2

Cuando R^4 en los compuestos del Esquema 1 es un éster, ilustrado mediante la estructura (3-1) del Esquema 3, este grupo puede hidrolizarse en condiciones convencionales para dar un ácido del tipo (3-2). Después, pueden usarse condiciones de amidación comunes para preparar una amida (3-3) a partir de (3-2) y una amina adecuada $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$.



Esquema 3

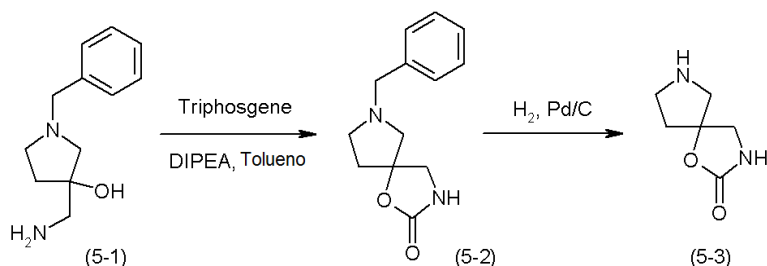
La amina secundaria cíclica (1-8) del Esquema 1, en la que R^4 es hidroxilo y R^3 es un grupo alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 4. La reacción de una aminocetona protegida con nitrógeno adecuada (4-1) tanto con un reactivo de Grignard como con un organolitio puede proporcionar el alcohol (4-2). La desprotección del nitrógeno de amina para dar la amina (4-3) puede después conseguirse usando condiciones diseñadas para retirar el grupo protector de elección.



Esquema 4

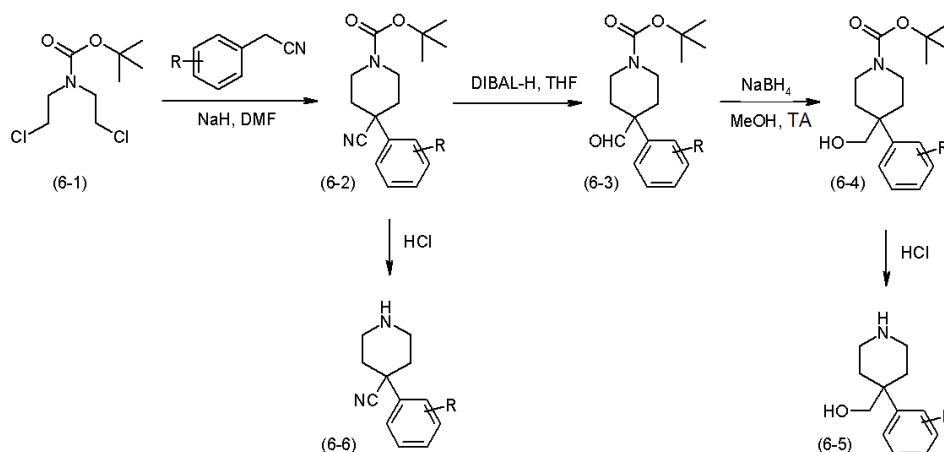
Los Esquemas 5 a 8 y 18 a 24 describen los métodos que pueden usarse para preparar las aminas secundarias cíclicas (1-8), del Esquema 1, que se requieren para la preparación de ejemplos en los que la amina requerida (1-8) es hasta ahora desconocida en la bibliografía científica. Los métodos usan reacciones convencionales conocidas para los expertos en la materia.

El Esquema 5 proporciona una preparación de 1-oxa-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona (5-4). Partiendo del aminoalcohol disponible en el mercado (5-1), la reacción con trifosgeno, o uno de sus equivalentes, seguido de la retirada del grupo bencilo por hidrogenación catalítica puede proporcionar (5-3).



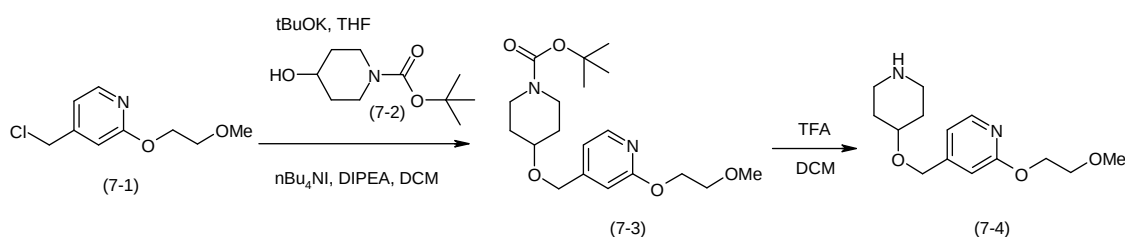
Esquema 5

El Esquema 6 describe rutas a las aminas secundarias (1-8) del Esquema 1 en las que R^3 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido y R^4 es ciano (6-6) o hidroximetilo (6-5). El tratamiento de un cianometilbenceno con una base, tal como hidruro sódico y reacción posterior del anión resultante con (6-1) disponible en el mercado puede proporcionar (6-2). La desprotección de (6-2) en condiciones ácidas da la amina (6-6). La reducción del nitrilo en el intermedio (6-2), usando hidruro de diisobutilaluminio, por ejemplo, proporciona el aldehído (6-3) que puede reducirse adicionalmente en el alcohol (6-4) mediante tratamiento con hidruro sódico. La desprotección de Boc dará la amina (6-5).



Esquema 6

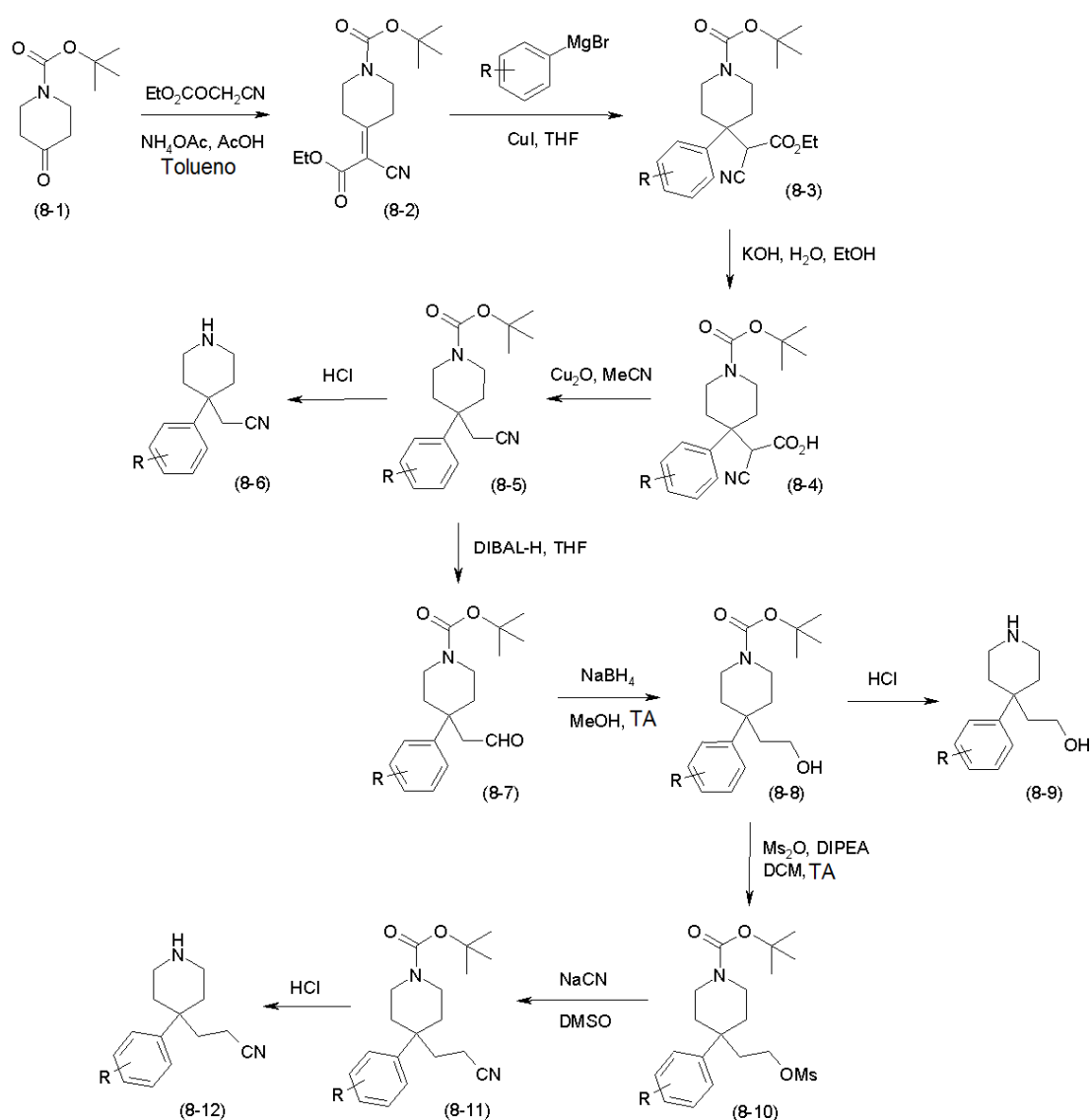
El Esquema 7 muestra métodos que pueden usarse para preparar una amina secundaria (1-8) del Esquema 1 en el que R^3 es hidrógeno y R^4 es 2-(2-metoxietoxi)piridin-4-ilmetoxi (7-4). El tratamiento de 4-piperidinol protegido con Boc (7-2) con una base, tal como terc-butoxido potásico, y la reacción con 4-(clorometil)-2-(2-metoxietoxi)piridina disponible en el mercado (7-1) en presencia de una fuente de yoduro, tal como yoduro de tetrabutilamonio da (7-3). El tratamiento del último con ácido conduce a la desprotección de Boc y proporciona la amina (7-4)



Esquema 7

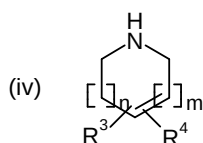
El Esquema 8 describe rutas a las aminas 1-8 a partir del Esquema 1 en el que R^3 es un fenilo o fenilo sustituido y R^4 es cianometilo (8-6), hidroxietilo (8-9) o cianoetilo (8-12). La síntesis de intermedios del tipo (8-5) se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54 (11), 3756-3767 y la desprotección de

Boc puede conseguirse mediante tratamiento con ácido. La reducción del nitrilo en (8-5) en primer lugar en el aldehído (8-7) usando hidruro de diisobutilaluminio y después en el alcohol (8-8) con borohidruro sódico proporciona (8-8) que puede desprotegerse de Boc en ácido para dar (8-9). La conversión del alcohol (8-8) en el éster de metanosulfonato correspondiente (8-10) y la reacción posterior con una fuente de cianuro, tal como cianuro sódico, proporciona (8-11). La desprotección de Boc de (8-11) da como resultado la formación de la amina (8-12).

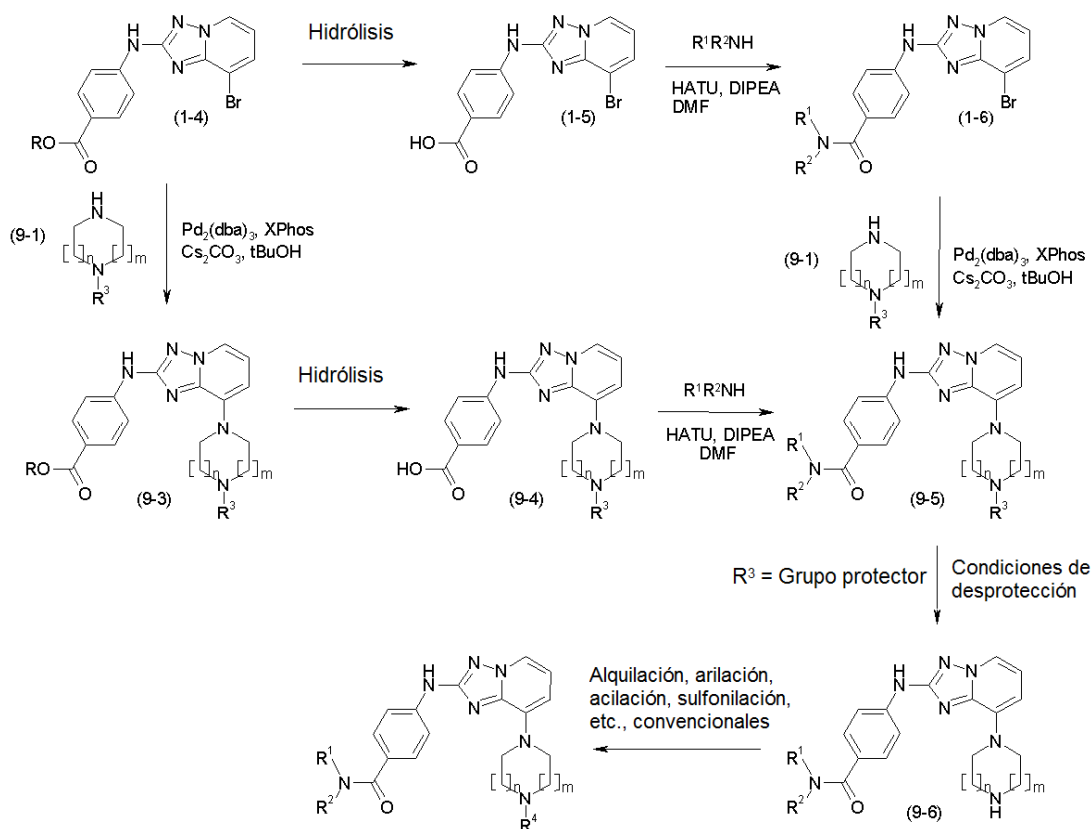


Esquema 8

Pueden usarse procedimientos químicos análogos a los descritos en el Esquema 1 para preparar compuestos de la invención, en los que R^2 de Fórmula 0 es del tipo (b) reemplazando la amina secundaria cíclica (1-8) por una amina del tipo (iv). En este caso, R^3/R^4 pueden modificarse adicionalmente usando procedimientos químicos convencionales.

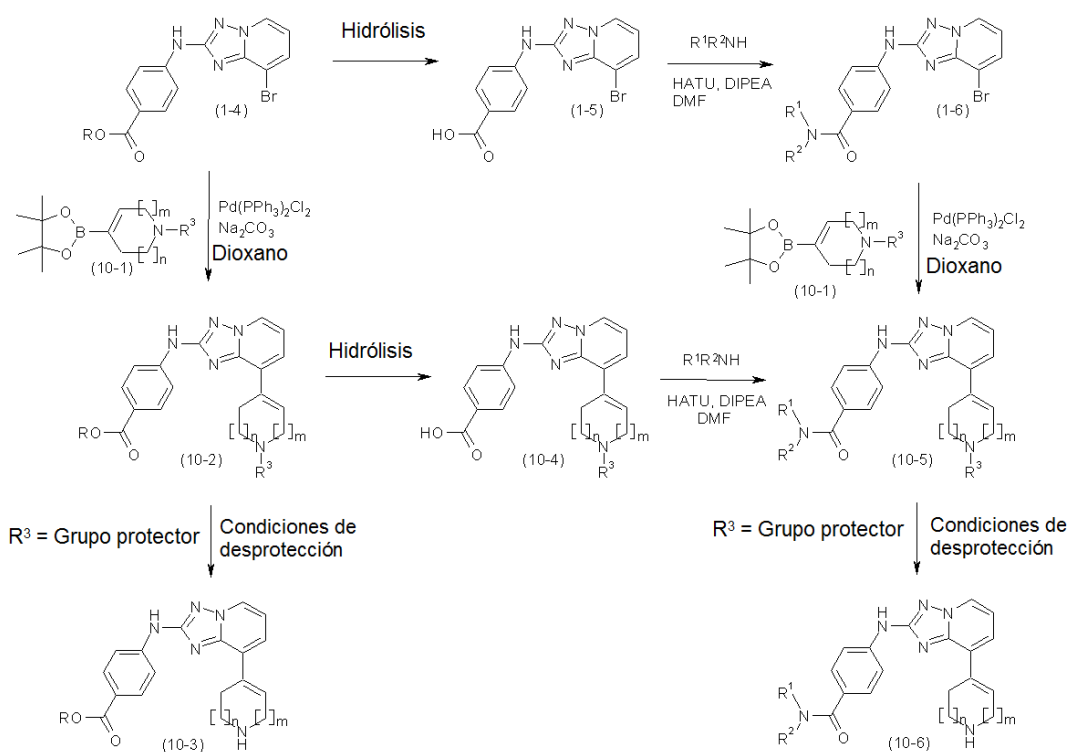


Esquema 9 indica cómo pueden prepararse otros compuestos de la invención, en los que R^2 de Fórmula 0 es del tipo (d). El éster (1-4) o la amida (1-6) del Esquema 1 pueden someterse a acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig catalizado por paladio con una diamina (9-1). Cuando R^3 en (9-5), o de hecho (9-3), es un grupo protector, este puede retirarse en condiciones convencionales y la amina resultante (9-6) puede modificarse adicionalmente a través de alquilación, arilación, acilación, sulfonilación, etc.



Esquema 9

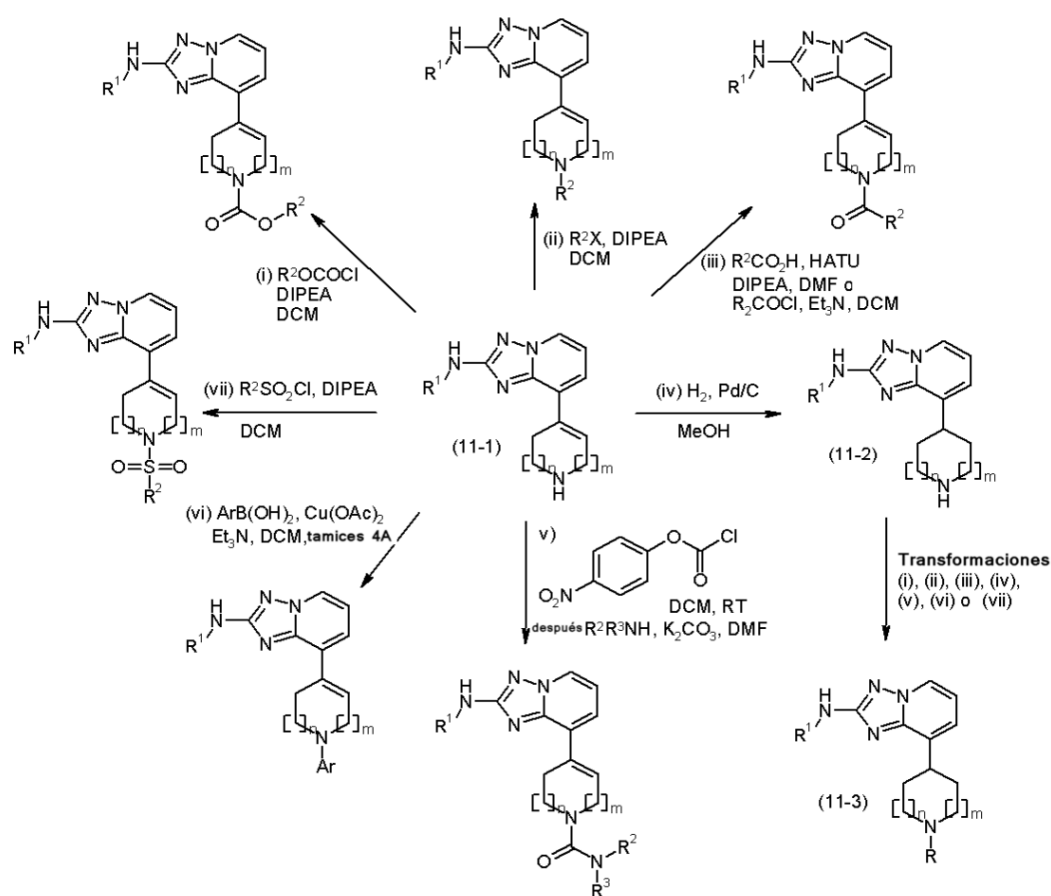
El Esquema 10 indica cómo pueden prepararse otros compuestos de la invención, en los que R^2 de la Fórmula 0 es del tipo (c). Tanto el éster (1-4) como la amida (1-6) del Esquema 1 pueden hacerse reaccionar con un éster de boronato o ácido borónico en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Un ejemplo de un catalizador de paladio que puede ser útil en dicha transformación sería dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$). Cuando R^3 en el intermedio (10-2) o (10-5) es un grupo protector, este puede retirarse en condiciones convencionales para dar las aminas (10-3) y (10-6), respectivamente. Este último puede modificarse usando procedimientos químicos convencionales, se dan ejemplos del mismo en el Esquema 11. El éster puede convertirse después en una amida si se necesita.



Esquema 10

Mediante hidrogenación del doble enlace tanto en el compuesto (10-3) como el (10-6), o en los intermedios precedentes (10-2), (10-4) y (10-5) del Esquema 10, pueden prepararse otros compuestos de la invención en los que R^2 de la Fórmula 0 es del tipo (e). La amina (11-1) en el Esquema 11 puede modificarse adicionalmente usando procedimientos químicos de acilación, alquilación, arilación y sulfonilación convencionales. Estos incluyen específicamente: (i) Reacción con cloroformiato en presencia de una base, tal como trietilamina para dar el carbamato correspondiente; (ii) Alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base o alquilación reductora usando un aldehído o cetona y un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro sódico; (iii) Acilación mediante reacción con un ácido carboxílico y un agente de

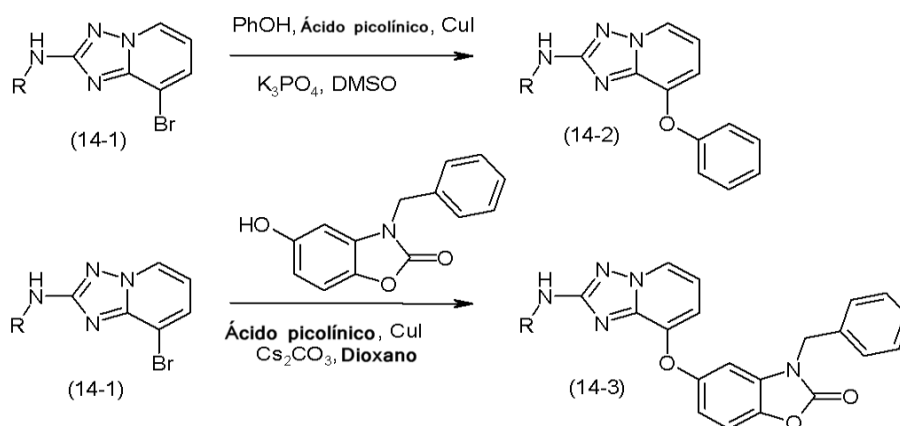
acoplamiento de amida, tal como HATU o mediante reacción con un cloruro de ácido en presencia de una base; (iv) Hidrogenación usando gas de hidrógeno sobre un catalizador de paladio; (v) Formación de un carbamato activado mediante reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo y después reacción adicional con una amina para formar una urea; (vi) Arilación usando un ácido arilborónico o éster boronato en presencia de acetato de cobre (II); (vii) Formación de una sulfonamida mediante reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base. El producto de hidrogenación (11-2) puede someterse a las reacciones (i), (ii), (iii), (v), (vi) y (vii) para formar compuestos (11-3) en los que R^2 es del tipo (e).



Esquema 11

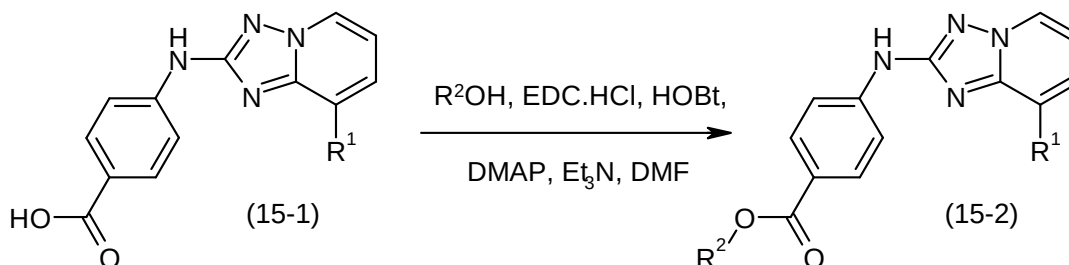
El Esquema 12 indica cómo pueden prepararse otros compuestos de la invención, en los que R^2 de la Fórmula 0 es del tipo (f). Tanto el éster (1-4) como la amida (1-6) del Esquema 1 pueden hacerse reaccionar con un éster de boronato adecuado (12-1) o ácido borónico en un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para dar (12-2) y (12-4), respectivamente. El catalizador de paladio puede ser, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y la base puede ser carbonato de sodio o de cesio o terc-butóxido de sodio. Los grupos R^3 y R^4 pueden modificarse adicionalmente usando procedimientos químicos convencionales.

Una ruta alternativa para compuestos de estructura (g), en la que R^2 es OAr se describe en el Esquema 14. Un intermedio (14-1) puede hacerse reaccionar con un fenol usando un catalizador de paladio. Específicamente, (14-1) puede convertirse en un compuesto del tipo (14-2) mediante calentamiento con el fenol adecuado en presencia de ácido picolínico, yoduro de cobre (I) y una base, tal como fosfato potásico tribásico o carbonato de cesio.



Esquema 14

Durante la síntesis de compuestos de la invención puede ser conveniente convertir un ácido carboxílico intermedio, ilustrado mediante la estructura (15-1) en el Esquema 15, en un éster (15-2), en el que R^2 es diferente de aquel presente en el intermedio original (1-5) del Esquema 1. Esto puede convertirse usando protocolos de esterificación convencionales, tales como EDC en combinación con HOBt como se muestra en el Esquema 15.

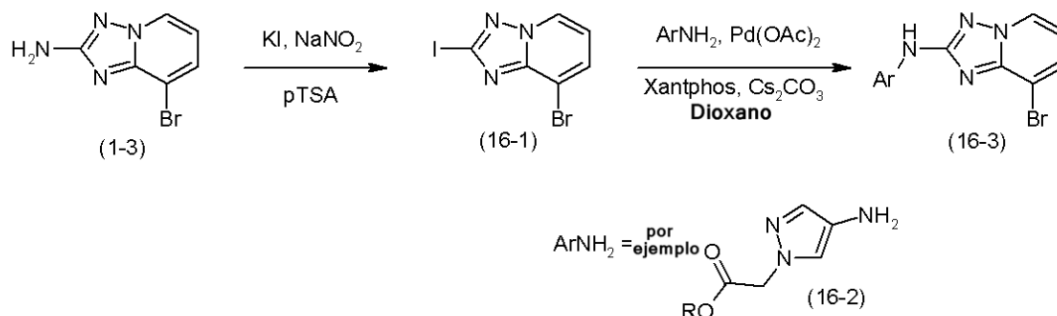


Esquema 15

Pueden usarse procedimientos químicos análogos a los descritos en los Esquema 1 a 15 para preparar compuestos de la invención en los que R^2 de Fórmula 0 es del tipo (b), reemplazando análogos cíclicos en los que el Ar^1 presente en Formula 0 está reemplazado por un fenilo 1,3 o 1,2-disustituido o un grupo heteroarilo di-sustituido.

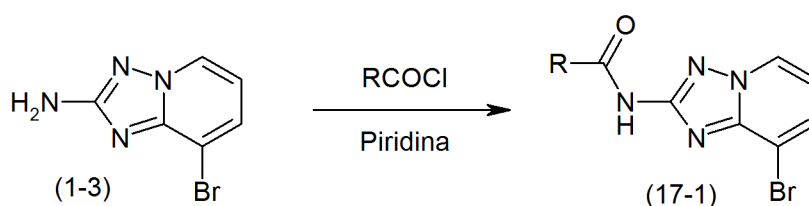
Un método alternativo para la introducción de un anillo arilo o heteroarilo Ar^1 en la estructura (I) se proporciona en el Esquema 16. En este caso, la [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina 8-sustituida (1-3) del Esquema 1 puede convertirse en el análogo de 2-yodo (16-1) mediante la sal diazonio que se forma *in situ* mediante la acción de nitrito sódico y ácido p-toluenosulfónico y que se

convierte en (16-1) con yoduro potásico. Después, el intermedio (16-1) puede someterse a acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig con una aril o heteroaril amida. Uno de tales ejemplos del último podría ser aminopirazol (16-2).



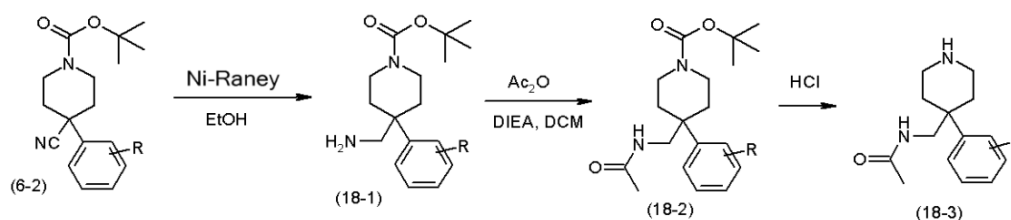
Esquema 16

La reacción del intermedio (1-3) del Esquema 1 con un cloruro de ácido, tal como cloruro de ciclopropanocarbonilo en presencia de piridina puede dar lugar al intermedio clave (17-1) para la preparación de compuestos de Fórmula (II) como se describe en el Esquema 17. Pueden usarse procedimientos químicos análogos a los descritos en los Esquemas 1 a 15 para elaborar adicionalmente el sustituyente de bromo en los grupos Q^1 de Fórmula (II).



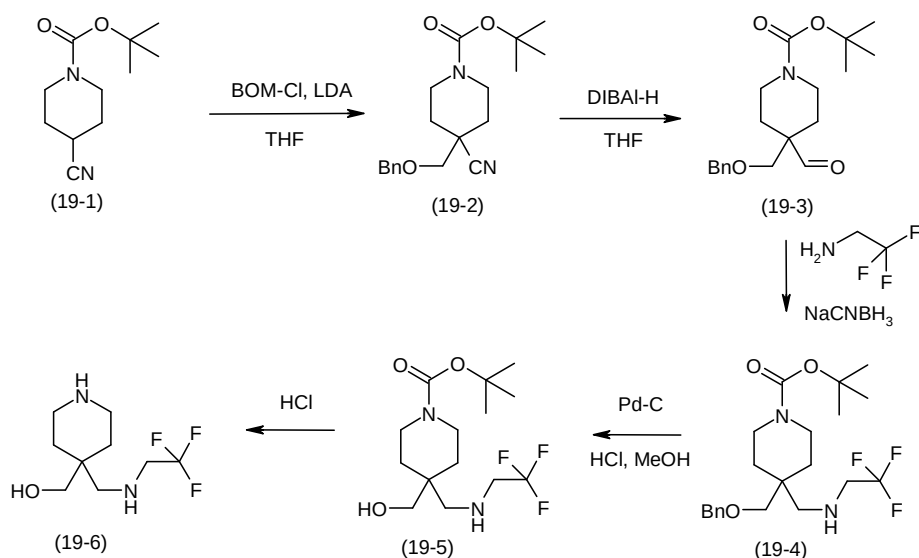
Esquema 17

El Esquema 18 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1, en el que R^3 es un fenilo o fenilo sustituido y R^4 es metil acetamido. La reducción del nitrilo (6-2) usando una reducción catalizada por metal en una atmósfera de hidrógeno con un reactivo, tal como Níquel Raney puede usarse para proporcionar el intermedio de metilamino (18-1) que puede protegerse como la acetamida usando anhídrido acético y una base para proporcionar el intermedio de acetamida (18-2). La desprotección de Boc en condiciones acíclicas convencionales puede usarse para proporcionar la amina (18-3).



Esquema 18

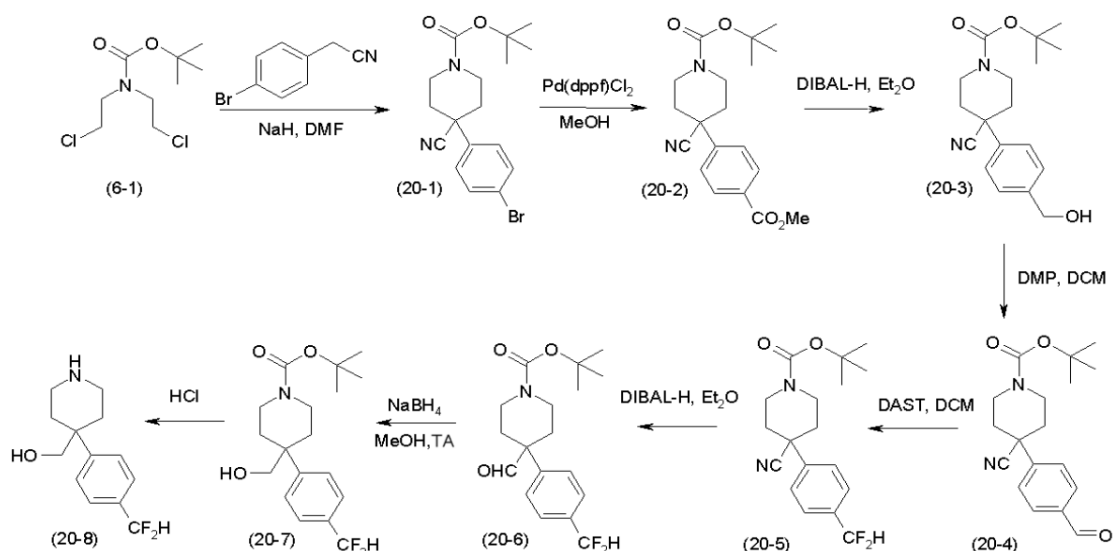
El Esquema 19 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1 en el que R^3 es etil-(2,2,2-trifluoroetil)amina y R^4 es hidroximetilo. La desprotonación adyacente al nitrilo de (19-1) disponible en el mercado, usando una base, tal como LDA, seguido de tratamiento con BOM-Cl proporciona el intermedio de benciloxi (19-2). El nitrilo del intermedio (18-2) puede reducirse para dar el aldehído (18-3) usando un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H. Después, el aldehído puede convertirse en la amina (18-4) usando trifluoroetilamina y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La hidrogenación del intermedio de benciloxi (19-4) usando catálisis de paladio en una atmósfera hidrógeno puede usarse para preparar el intermedio de hidroximetilo (19-5). La retirada del grupo protector Boc en condiciones convencionales puede usarse para dar la amina (19-6).



Esquema 19

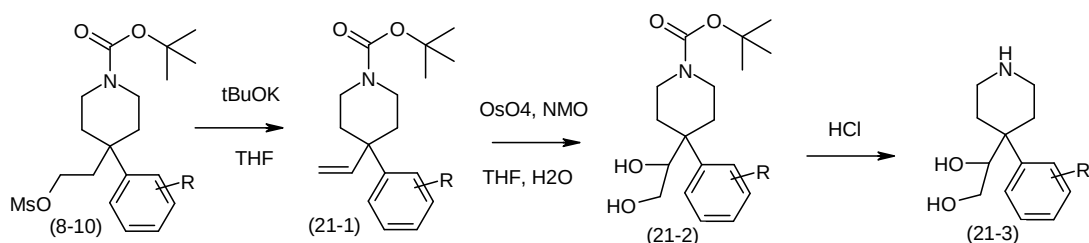
El Esquema 20 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1 en las que R^3 es un fenilo sustituido con 4-difluorometilo y R^4 es hidroximetilo. El tratamiento de 4-bromobencilcianuro disponible en el mercado con una base, tal como hidróxido sódico y la reacción del anión resultante con el agente de alquilación (6-1) disponible en el mercado puede usarse para preparar el intermedio (20-1). El éster (20-2) puede prepararse a partir del Intermedio (20-1) usando una reacción de carbonilación con un catalizador de paladio, tal como **Pd(dppf)Cl₂** en una atmósfera de monóxido de carbono. La reducción del éster en el intermedio (20-2) usando, por ejemplo, **DIBAL-H** proporciona el alcohol (20-3) que después puede oxidarse para dar el aldehído (20-4) usando un agente de oxidación, tal como **DMP**. El aldehído de (20-4) puede convertirse en el intermedio de difluorometilo (20-5) usando un reactivo, tal como **DAST**. La reducción del nitrilo en el Intermedio (20-5), usando **DIBAL-H**, por ejemplo, puede proporcionar el intermedio (20-6) que puede reducirse adicionalmente para dar

el alcohol (20-7) mediante tratamiento con borohidruro sódico. La desprotección de Boc en condiciones convencionales puede usarse para preparar la amina (20-8).



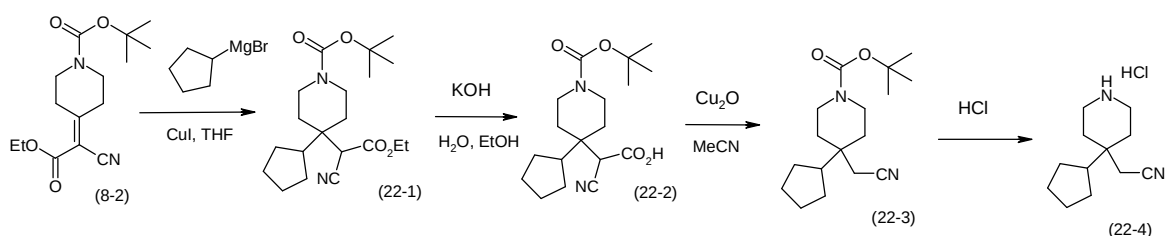
Esquema 20

El Esquema 21 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1 en el que R^3 es un fenilo o fenilo sustituido y R^4 es un propano-1,2-diol. El tratamiento del éster de metanosulfonato (8-10) con una base, tal como terc-butóxido potásico puede proporcionar el alqueno (21-1). El Intermedio (21-1) puede tratarse con un oxidante, tal como tetróxido de osmio para proporcionar el diol (21-2). La desprotección de Boc en condiciones convencionales puede usarse para dar la amina (21-3).



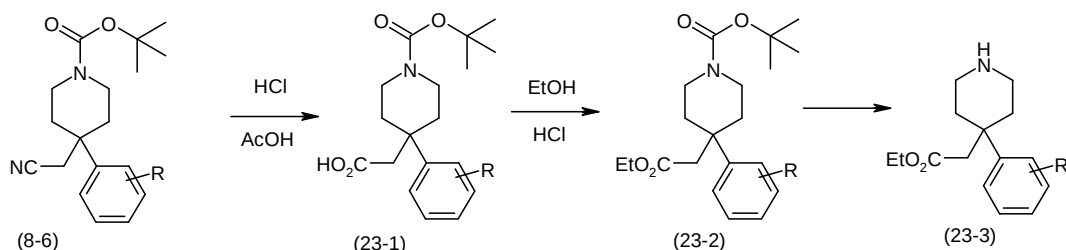
Esquema 21

El Esquema 22 describe una ruta a la amina (22-4) en la que R^3 es un cicloalquilo y R^4 es cianometilo. La adición de conjugado al Intermedio (8-2) usando reactivos, tales como un reactivo de Grignard y yoduro de cobre (I) puede usarse para preparar el intermedio (22-1). La hidrólisis del éster en el Intermedio (22-1) con una base, tal como hidróxido potásico, seguido de descarboxilación usando un reactivo, tal como óxido de cobre (I) puede usarse para dar el Intermedio (22-3). La desprotección de Boc en condiciones convencionales puede usarse para dar la amina (22-4)



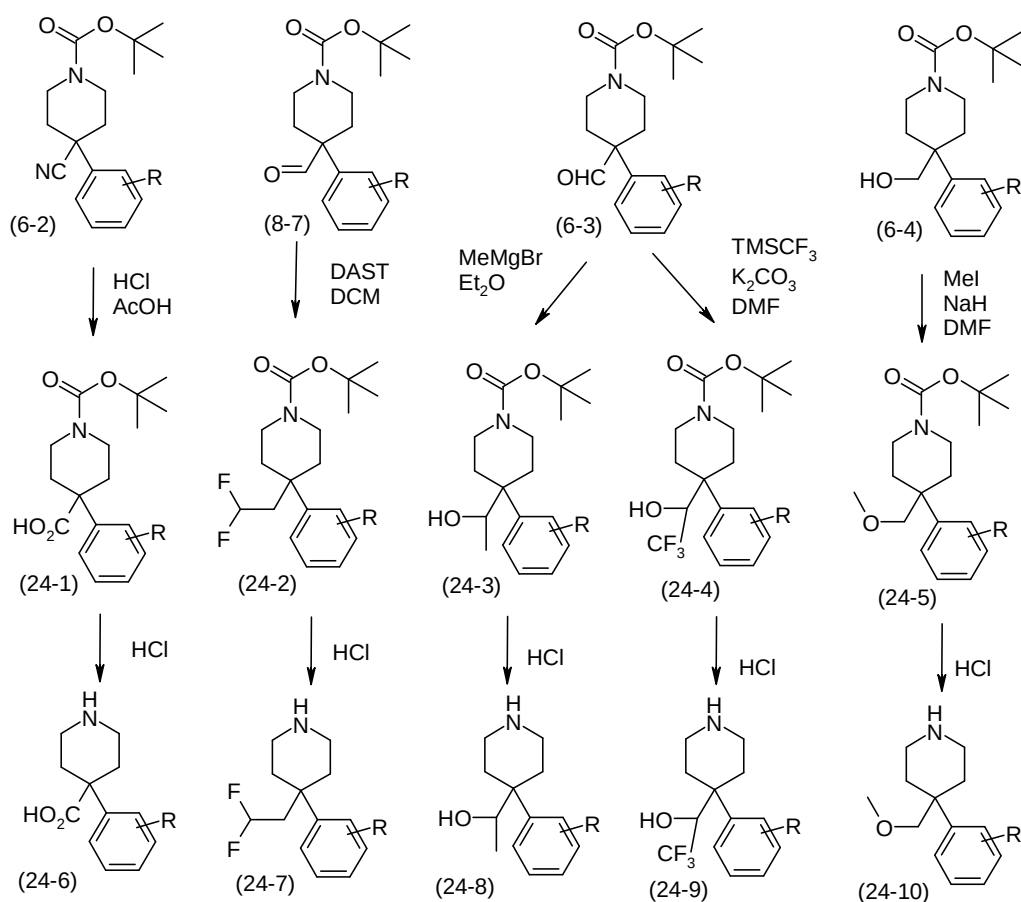
Esquema 22

El Esquema 23 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1 en las que R^3 es un fenilo o fenilo sustituido y R^4 es un éster etílico del ácido propiónico. La hidrólisis del nitrilo (8-6) en condiciones ácidas con un reactivo, tal como HCl en ácido acético da el ácido (23-1). La esterificación del ácido con un alcohol, tal como etanol en condiciones ácidas, da el éster (23-2). La desprotección de Boc en condiciones convencionales puede usarse para dar la amina (23-3).



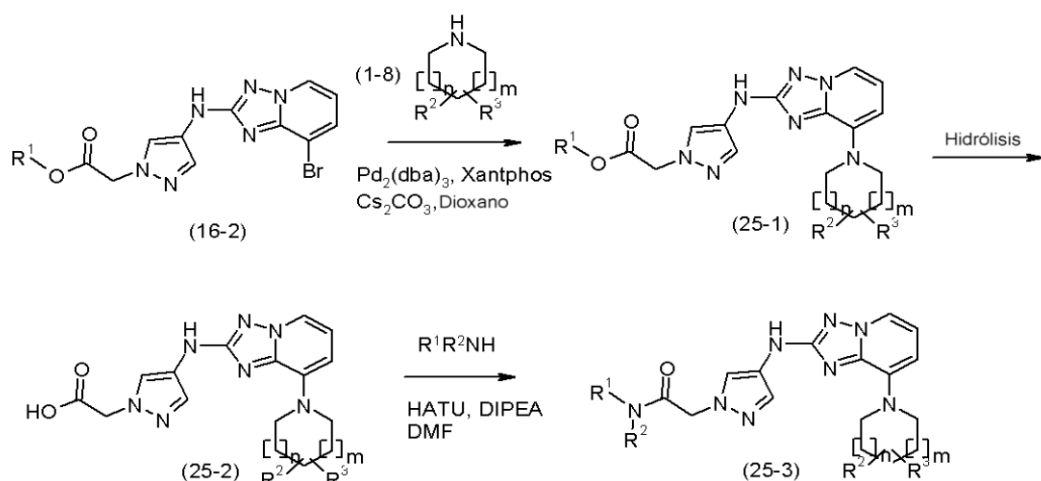
Esquema 23

El Esquema 24 describe rutas a las aminas 1-8 del Esquema 1 en las que R^3 es un fenilo o fenilo sustituido y R^4 es tanto ácido carboxílico (24-6), difluoroetilo (24-7), 2-hidroxietilo (24-8), 2-hidroxitrifluoroetilo (24-9), o metoximetilo (24-10). La hidrólisis del nitrilo (6-2) en condiciones ácidas con un reactivo, tal como HCl en ácido acético puede usarse para proporcionar el ácido (24-1). El tratamiento del aldehído (8-7) con un reactivo, tal como DAST puede usarse para proporcionar el intermedio de difluoroetilo (24-2). La adición de un reactivo de Grignard de metilo, tal como bromuro de metilmagnesio para dar el aldehído (6-3) puede usarse para proporcionar el intermedio de 2-hidroxietilo (24-3). El tratamiento del aldehído (6-3) con un reactivo, tal como $\text{CF}_3\text{-TMS}$ en presencia de una base, tal como carbonato potásico puede usarse para dar el intermedio de trifluorohidroxi (24-4). El tratamiento del alcohol alcohol (6-4) con una base, tal como hidruro sódico en presencia de yoduro de metilo puede usarse para proporcionar el éter metílico (24-5). Pueden usarse condiciones convencionales para dar los Intermedios (24-1) a (24-5) para proporcionar las aminas (24-6) a (24-10).



Esquema 24

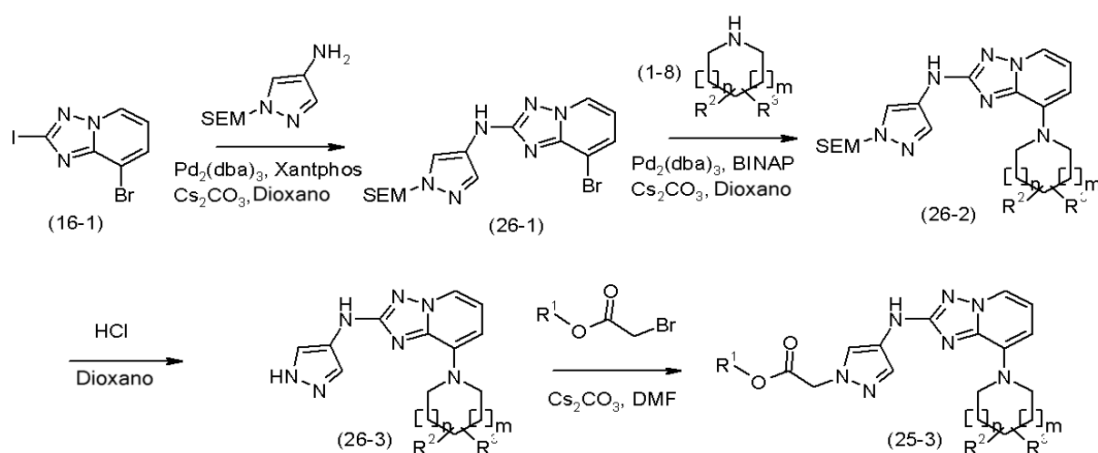
El Esquema 25 describe una ruta a compuestos de la invención en los que Ar^1 es un pirazol. El Ester (16.2) del Esquema 16 puede someterse a acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig catalizado por paladio con una amina (1-8). Cuando R^1 en (25-1) es un grupo protector, este puede retirarse en condiciones convencionales y el ácido resultante (25-2) puede modificarse adicionalmente a través de un acoplamiento de amida para proporcionar amidas de la Fórmula 25-3.



Esquema 25

El Esquema 26 describe una ruta alternativa hacia compuestos en los que Ar^1 es un pirazol. El análogo de 2-yodo (16-1) puede someterse a acoplamiento

crucado de Buchwald-Hartwig catalizado por paladio con un aminopirazol protegido, tal como el SEM amino pirazol, para proporcionar compuestos de Fórmula (26-1). Después, los compuestos de Fórmula (26-1) pueden someterse a un acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig catalizado por paladio adicional con una amina (1-8) para proporcionar compuestos de Fórmula (26-2). Después, el grupo protector de pirazol en (26-2) puede retirarse en condiciones convencionales para proporcionar compuestos de Fórmula (26-3) que posteriormente pueden alquilarse con un agente de alquilación adecuado y una base para proporcionar compuestos de fórmula (25-1). Los compuestos de Fórmula (25-1) pueden modificarse adicionalmente como en el Esquema 25 para proporcionar amidas de Fórmula (25-3).



Esquema 26

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar productos de reacción unos de otros o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo separan) al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la materia. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización o trituración en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar una diversidad de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa o fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; fluidos supercríticos; aparatos y métodos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o espesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otras clase de métodos de preparación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o producir de otro modo, un

producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Los ejemplos de métodos de separación incluyen punto de ebullición, y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un experto en la materia aplicará técnicas con más posibilidades de lograr la separación deseada.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos de los expertos en la materia, tales como por cromatografía o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral o cromatografía de fluidos supercríticos.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros, usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302 (1975)). Pueden separarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los

diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

Como alternativa, el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994, pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob, J. *Org. Chem.* 47:4165 (1982)), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de NMR para determinar la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111, incorporado al presente documento por referencia). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York, (1989); Okamoto, J. *of Chromatogr.* 513:375-378 (1990)). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular. La estereoquímica absoluta de centros y enantiómeros quirales puede determinarse por cristalografía de rayos X.

Los isómeros posicionales, por ejemplo las formas E y Z, de compuestos de Fórmula 0, Fórmula I o Fórmula II, e intermedios para su síntesis, se pueden observar por métodos de caracterización tales como RMN y HPLC analítica. Para ciertos compuestos en los que la barrera de energía para la interconversión es lo suficientemente alta, los isómeros E y Z pueden separarse, por ejemplo por HPLC preparativa.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Los compuestos con los que la invención está relacionada son inhibidores de la JAK cinasa, tales como inhibidores de JAK1, y son útiles en el tratamiento de varias afecciones, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, tal como asma.

Por consiguiente, otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

En un ejemplo, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, se pueden formular mezclando a temperatura ambiente, y con el pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero de forma típica está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican, y administran de una forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la

pauta de administración, y el resto de factores conocidos de los profesionales sanitarios.

Se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, el estado de salud general, sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, de la combinación de fármacos y de la gravedad de la enfermedad particular que se someta a tratamiento. Los niveles óptimos de dosificación y frecuencia de dosificación se determinarán mediante ensayo clínico, como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, la dosis diaria para administración oral se encontrará dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un ser humano, a menudo de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo, de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis unitarias o divididas. En general, la dosis diaria para administración inhalada se encontrará dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un ser humano, preferentemente de 0,1 µg a 50 µg por kg, en dosis unitarias o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

Los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdermal, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalado y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. En algunas realizaciones, se emplea administración por inhalación.

Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas para chupar, gránulos, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, vapores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes (por ejemplo, glucosa, lactosa o manitol), vehículos, modificadores del pH, tampones,

edulcorantes, agentes de carga, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, otros aditivos conocidos así como principios activos adicionales.

Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Por ejemplo, los vehículos incluyen disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes, materiales similares y combinaciones de los mismos, como sabrá un experto habitual en la materia (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, págs. 1289-1329, 1990). Excepto en el caso de que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Los excipientes ejemplares incluyen fosfato dicálcico, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio o combinaciones de los mismos. Una composición farmacéutica puede comprender diferentes tipos de vehículos o excipientes dependiendo de si se va a administrar en forma sólida, líquida o en aerosol, y de si necesita ser estéril para dichas vías de administración.

Por ejemplo, los comprimidos o cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes adecuados, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma

de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para aplicación tópica a la piel, puede prepararse un compuesto en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describen en libros de texto convencionales de farmacia, tales como la Farmacopea Británica.

Los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, también pueden formularse para inhalación, por ejemplo, como un spray nasal, o polvo seco o inhaladores de aerosol. Para administración por inhalación, el compuesto está típicamente en forma de micropartículas, que pueden prepararse mediante una diversidad de técnicas, incluyendo secado por pulverización, criodesecación y micronización. La generación de aerosol puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de choro a presión o atomizadores ultrasónicos, tal como usando aerosoles medidos impulsados por propulsor o administración sin propulsor de compuestos micronizados a partir de, por ejemplo, cápsulas para inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco".

A modo de ejemplo, una composición de la invención puede prepararse como una suspensión para administración a partir de un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo, para su uso en un inhalador de dosis medida a presión (PMDI). Los propulsores adecuados para su uso en un PMDI son conocidos para el experto en la materia, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 (CH_4F_2 e isobutano).

En algunas realizaciones, una composición de la invención está en forma de polvo seco, para administración usando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

Las micropartículas para suministro por administración pueden formularse con excipientes que ayuden al suministro y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, pueden formularse micropartículas con partículas grandes de vehículo que ayuden al flujo desde el DPI al pulmón. Se conocen partículas transportadoras adecuadas, e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico medio de masa de, por ejemplo, más de 90 μm .

En el caso de una formulación basada en aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención* 24 mg / bote

lecitina, NF Liq. Conc. 1,2 mg / bote

Triclorotrufluorometano, NF 4,025 g / bote

Diclorodifluorometano, NF 12,15 g / bote.

* Tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1.

Un compuesto, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-4816 o 3-1, puede dosificarse tal como se describe dependiendo del sistema de inhalador usado. Además del compuesto, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tal como se ha descrito anteriormente, o, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigeno en caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, saporíferos, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si fuese necesario, principios activos adicionales.

Para los fines de inhalación, hay disponible una gran variedad de sistemas con los que se pueden generar y administrar aerosoles con tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea adecuada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y contenedores en forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un chorro de spray (Autohaler®), para los aerosoles medidos, en el caso particular de inhaladores de polvo, hay disponible una serie de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores, por ejemplo, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 5.263.475, incorporado al presente documento por referencia). Además, los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, puede administrarse en dispositivos multi-cámara, permitiendo de este modo la administración de agentes de combinación.

El compuesto, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, también puede administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración usados, el compuesto puede suspenderse o disolverse en el vehículo. De manera ventajosa, pueden disolverse adyuvantes, tales como un anestésico local, agentes conservantes o tamponadores en el vehículo.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS DE INHIBIDORES DE JANUS CINASA

Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, inhiben la actividad de una Janus cinasa, tal como JAK1 cinasa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, inhibe la fosforilación de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) por JAK1 cinasa así como la producción de citocinas mediada por STAT. Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, son útiles para inhibir la actividad de JAK1 cinasa en células a través de las rutas de citocinas, tal como IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFN-alfa, IFN-beta o IFN-gamma. Por consiguiente, en una realización se proporciona un método de poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para inhibir una actividad de Janus cinasa en la célula (por ejemplo, actividad de JAK1).

Los compuestos de la presente invención, tal como compuestos de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, pueden usarse para el tratamiento de trastornos inmunológicos provocados por señalización aberrante de citocinas IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFN-alfa, IFN-beta o IFN-gamma.

Por consiguiente, una realización incluye compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para su uso en terapia.

En algunas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig

o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. Además se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como asma. Además se proporciona un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como asma.

Otra realización incluye un método para prevenir, tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o afección, tal como asma, que responde a la inhibición de una actividad de Janus cinasa, tal como actividad de JAK1 cinasa, en un paciente. El método puede incluir la etapa de administrara a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1. En una realización, la enfermedad o afección que responde a la inhibición de una Janus cinasa, tal como JAK1 cinasa, es asma.

En una realización, la enfermedad o afección es cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas al trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de trasplante), trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos del hueso, trastornos proliferativos enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que incluyen la activación de linfocitos T, trastornos del SNC o un trastorno mieloproliferativo.

En una realización, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, psoriasis, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis de contacto o reacciones de hipersensibilidad retardadas. En una realización, la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, lupus o esclerosis múltiple.

En una realización, el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, de pene, tracto genitourinario, seminoma, de esófago, laringe, gástricos, estómago, gastrointestinal, piel, queratoacantoma, carcinoma

folicular, melanoma, pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), adenocarcinoma del pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, colon, páncreas, de tiroides, papilar, vejiga, hígado, conducto biliar, riñón, óseo, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células pilosas, de la cavidad bucal y la faringe (oral), labio, lengua, boca, glándulas salivares, faringe, intestino delgado, colon, de recto, anal, renal, próstata, de vulva, de tiroides, intestino grueso, endometrial, uterino, cerebral, sistema nervioso central, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, Hodgkin o leucemia.

En una realización, la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo. En una realización, el trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis o leucemia mielógena crónica (LMC).

Otra realización incluye el uso de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento (por ejemplo, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico o cáncer).

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, se pueden emplear solos o combinados con otros agentes terapéuticos para tratamiento. El segundo compuesto de una composición farmacéutica o pauta de dosificación tiene típicamente actividades complementarias con el compuesto de esta invención, de tal forma que no se afecten negativamente entre sí. Dichos agentes están presentes de manera adecuada en combinación en cantidades que son efectivas para el fin previsto. Los compuestos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria, o de manera independiente y, si se administran de forma independiente esto puede tener lugar simultánea o secuencialmente. Dicha administración secuencial puede ser próxima o remota en el tiempo.

Por ejemplo, pueden combinarse otros compuestos con compuestos con los que está relacionada la invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias, tal como asma. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y otros uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen, pero sin

limitación: un antagonista del receptor A2A de adenosina; un antiinfeccioso; un agonista de receptor de glucocorticoides no esteroideo (receptor GR); un antioxidante; un agonista β_2 adrenoreceptor; un antagonista de CCR1; un antagonista de quimiocina (no CCR1); un corticoesteroide; un antagonista de CRT α 2; un antagonista de DP1; un antagonista de receptor de péptido de formilo; un activador de histona desacetilasa; un bloqueante de canales de cloro hCLCA1; un bloqueante de canales de sodio epiteliales (bloqueante ENAC); un bloqueante de molécula 1 de adhesión intercelular (bloqueante de ICAM); un inhibidor de IKK2; un inhibidor de JNK; un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor de COX); un inhibidor de lipooxigenasa; un antagonista de receptor de leucotrienos; un agonista β_2 adrenoreceptor dual/antagonista receptor ed M3 (compuesto MABA); un inhibidor de MEK-1; un inhibidor de mieloperoxidasa (inhibidor de MPO); un antagonista muscarínico; un inhibidor de MAPK p38; un inhibidor de fosfodiesterasa PDE4; un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa (inhibidor de PI3-cinasa); un agonista de receptor activado por proliferador de peroxisomas (agonista de PPAR); un inhibidor de proteasas; un modulador de receptor de ácido retinoico (modulador de RAR); una estatina; un antagonista de tromboxano; o un vasodilatador.

Además, los compuestos de la invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, puede combinarse con: (1) corticoesteroides, tales como dipropionato de alclometasona, amelometasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de butixocort, biclesonida, propionato de blobetasol, desisobutirilciclesonida, dexametasona, dicloroacetato de ditiprednol, fluocinolona acetónido, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, etabonato de loteprednol (tópico) o furonato de mometasona; (2) β agonistas de 2-adrenorreceptor tales como salbutamol, albuterol, terbutalina, fenoterol, y agonistas de larga duración de β_2 -adrenoreceptor tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, salmeterol, indacaterol, formoterol (incluyendo fumarato de formoterol), arformoterol, carmoterol, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, o AZD3199; (3) productos de combinación de corticoesteroide/agonista de β_2 de larga duración tal como salmeterol/propionato de fluticasona (Advair®, también vendido como Seretide®), formoterol/budesonida (Symbicort®), formoterol/propionato de fluticasone (Flutiform®), formoterol/ciclesonida, formoterol/furoato de mometasona, indacaterol/furoato de mometasona, indacaterol/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK

159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, o arformoterol/ciclesonida; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo, antagonistas del receptor 3 muscarínico (M3), tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, aclidinio (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, darotropium, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, o QAX 028; (5) agonistas de farmacología dual de M3-anticolinérgico/agonistas de β 2-adrenorreceptor tales como GSK961081; (6) moduladores de leucotrienos, por ejemplo, antagonistas de leucotrienos, tales como montelukast, zafirulast o pranlukast o inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, tales como zileuton o BAY-1005, o antagonista de LTB4 tales como amelubant, o inhibidores de FLAP, tales como GSK 2190914, AM-103; (7) inhibidores de fosfodiesterasa-IV (PDE-IV) (orales o inhalados), tales como roflumilast, cilomilast, oglemilast, ONO-6126, tetomilast, tofomilast, UK 500,001, o GSK 256066; (8) antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas selectivos del receptor 1 de histamina (H1), tales como fexofenadina, cetirizina, loratadina o astemizol o antagonistas duales de receptor H1/H3, tales como GSK 835726, o GSK 1004723; (9) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfano; (10) un mucolítico, por ejemplo, N-acetil cisteína o fudosteína; (11) un expectorante/modulador mucocinético, por ejemplo, ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, suero salino o manitol) o tensioactivo; (12) un mucolítico peptídico, por ejemplo, desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y rhDNasa) o helicidina; (13) antibióticos, por ejemplo, acitromicina, tobramicina o aztreonam; (14) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (15) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (16) antagonistas de VLA-4, tales como los descritos en los documentos WO 97/03094 y WO 97/02289, incorporados cada uno al presente documento por referencia; (17) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF- α , por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade® y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF, tales como Enbrel®; (18) inhibidores de metaloproteasa de matriz, por ejemplo MMP-12; (19) inhibidores de elastasa de neutrófilos humana, tales como ONO-6818 o aquellos descritos en los documentos WO 2005/026124, WO2003/053930 y WO06/082412, incorporados cada uno al presente documento por referencia; (20) antagonistas de A2b tales como aquellos descritos en el documento WO2002/42298, incorporado al presente documento por referencia; (21) moduladores de la función de receptores de quimiocinas, por ejemplo, antagonistas de CCR3 y CCR8; (22) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoideos, por ejemplo, un antagonista de A₂ tromboxano; antagonistas de DP1 tales como MK-0524, antagonistas de CRTH2, tales como

ODC9101 y AZD1981 y antagonistas mixtos de DP1/CRTH2, tales como AMG 009; (23) agonistas de PPAR incluyendo agonistas de PPAR alfa (tales como fenofibrato), agonistas de PPAR delta, agonistas de PPAR gamma tales como pioglitazona, rosiglitazona y balaglitazona; (24) metilxantinas, tales como teofilina o aminofilina y combinaciones de metilxantina/corticoesteroides tales como teofilina/budesonida, teofilina/propionato de fluticasona, teofilina/ciclesonida, teofilina/furoato de mometasona y teofilina/dipropionato de beclometasona; (25) agonistas de A2a tales como los descritos en los documentos EP1052264 y EP1241176; (26) CXCR2 o antagonistas de IL-8, tales como SCH 527123 o GSK 656933; (27) moduladores de la señalización de IL-R tales como kineret y ACZ 885; y (28) antagonistas de MCP-1, tales como ABN-912.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, se pueden usar junto con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, agentes anti-hiperproliferativos, anticáncer, citostáticos, citotóxicos, antiinflamatorios o quimioterapéuticos, tales como aquellos agentes divulgados en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 2010/0048557, incorporada al presente documento por referencia. Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, también puede usarse en combinación con radioterapia o cirugía, como se conoce en la técnica.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

Otra realización incluye un artículo de fabricación (por ejemplo, un kit) para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de una Janus cinasa, tal como una JAK1 cinasa. El kit puede comprender:

(a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1; y

(b) instrucciones para su uso.

En otra realización, el kit comprende además:

(c) una segunda composición farmacéutica, tal como una composición farmacéutica que comprende un agente para el tratamiento, tal como se describe anteriormente, tal como un agente para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, o un agente quimioterapéutico.

En una realización, las instrucciones describen la administración

simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

En una realización, las composiciones primera y segunda están contenidas en envases separados. En otra realización, las composiciones primera y segunda están contenidas en el mismo envase.

Los envases para su uso incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. Los envases pueden estar formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor incluye un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula 0, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o II, o un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-303, 2-1 a 2-486 o 3-1, o una composición del mismo, que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto indica que el compuesto o composición se usa para tratar la dolencia de elección, tal como asma o cáncer. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que el compuesto o composición puede usarse para tratar un trastorno. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno caracterizado por actividad hiperactiva o irregular de Janus cinasa, tal como actividad hiperactiva o irregular de JAK1. La etiqueta o el prospecto puede indicar también que el compuesto o composición se puede usar para tratar otros trastornos.

Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo (o tercer) envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), suero salino tamponado con fosfato, disolución de Ringer o disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y no pretenden sugerir un método de práctica de la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos

adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para preparar otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, debe entenderse que la presente divulgación se ha hecho solo a modo de ejemplo, y que puede recurrirse a numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes por los expertos en la materia sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
n-BuLi	solución de n-Butillitio
t-BuOH	terc-butanol
t-BuOK	terc-Butóxido potásico
t-BuONa	terc-Butóxido sódico
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CO	Monóxido de carbono
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
CuI	Yoduro de cobre (I)
Cu ₂ O	Óxido de cobre (I)
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramo
HATU	(hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'- tetrametiluronio)
HCl	Ácido clorhídrico

HCOOH	Ácido fórmico
HM-N	Isolute HM-N es una forma modificada de tierra de diatomeas
KOAc	Acetato potásico
KOH	Hidróxido potásico
K ₃ PO ₄	Fosfato potásico tribásico
L	Litro
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmol	Milimoles
Ms ₂ O	Anhídrido metanosulfónico
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro sódico
NaBH ₄	Borohidruro sódico
NaCN	Cianuro sódico
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NH ₃ ·H ₂ O	Solución de amoniaco 0,880
NH ₂ OH·HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidinoacetona)paladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio-(II), complejo con diclorometano
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
t.a o t a	Temperatura ambiente
SCX-2	Ácido Si-Propilsulfónico ISOLUTE®
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
X-phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Métodos analíticos de RMN Se registraron espectros de RMN ¹H a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda

400 4NUC de 5 mm, un espectrómetro Bruker Avance DRX400 (400 MHz) con una sonda PABBO de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete.

Métodos analíticos de CLEM Se realizaron experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (TR) y los iones de masas asociados usando uno de los siguientes métodos con supervisión de detector de UV a 220 nm y 254 nm o detección evaporativa de dispersión de luz, y barrido de espectrometría de masas 110-800 uma en modo de ionización IEN+.

Método 1

Se realizaron experimentos en un espectrómetro de masas de un solo cuádrupolo Waters ZMD con una fuente de electronebulización funcionando en modo de ión positivo y negativo unido a un sistema de CL Waters 1525. La detección se consiguió usando un detector de matriz de diodos UV y un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 85. La columna de CL era una columna a Phenomenex Luna 3 micrómetros C18(2) 30 x 4,6 mm. El caudal fue 2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante 0,5 minutos, seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método 2

Se realizaron experimentos en un espectrómetro de masas de un solo cuádrupolo Waters Micromass ZQ2000 con una fuente de electronebulización funcionando en modo de ión positivo y negativo unido a un sistema de Waters Acquity UPLC. La detección se consiguió usando un detector UV PDA. El caudal fue 2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante 0,4 minutos, seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 5,6 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 0,8 minuto más.

Método 3

Se realizaron experimentos en un Waters Acquity UPLC con una columna Shim-pack XR-ODS (50 x 3,0 mm Acquity BEH C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: Agua / TFA al 0,05 %; Disolvente B: Acetonitrilo / TFA

al 0,05 % a 40 °C. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método de ionización EM - IEN⁺

Método 4

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (30 x 2,1 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 3 µm), elución con disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,038 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,02 %. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,01	1,5	95	5
0,70	1,5	5	95
1,1	1,5	5	95
1,11	1,5	95	5

Método 5

Se realizaron los experimentos en un HPLC Agilent 1200 con una columna Agilent SB C18 (30 x 2,1 mm Agilent SB C18, tamaño de partícula 1,8 µm), elución con disolvente A: Agua / TFA al 0,05 %; Disolvente B: Acetonitrilo / TFA al 0,05 % a 25 °C. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,00	0,4	97	3
0,3	0,4	95	3
6,8	0,4	5	95
10	0,4	97	3

Detección - UV 254 nm

Método de ionización EM - IEN⁺

Método 6

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente – Tiempo	caudal ml/min	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 7

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente – Tiempo	caudal ml/min	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 8

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente – Tiempo	caudal ml/min	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 9

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente – Tiempo	caudal ml/min	%A	%B
-----------------------	---------------	----	----

0,00	1,0	95	5
1,20	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,30	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 10

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,20	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 11

Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (50 x 3 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 2,2 µm), elución con disolvente A: agua + Amoniacó al 0,04 %; disolvente B: acetonitrilo. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,00	1,2	95	5
1,20	1,2	0	100
2,20	1,2	0	100
2,30	1,2	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

Método 12

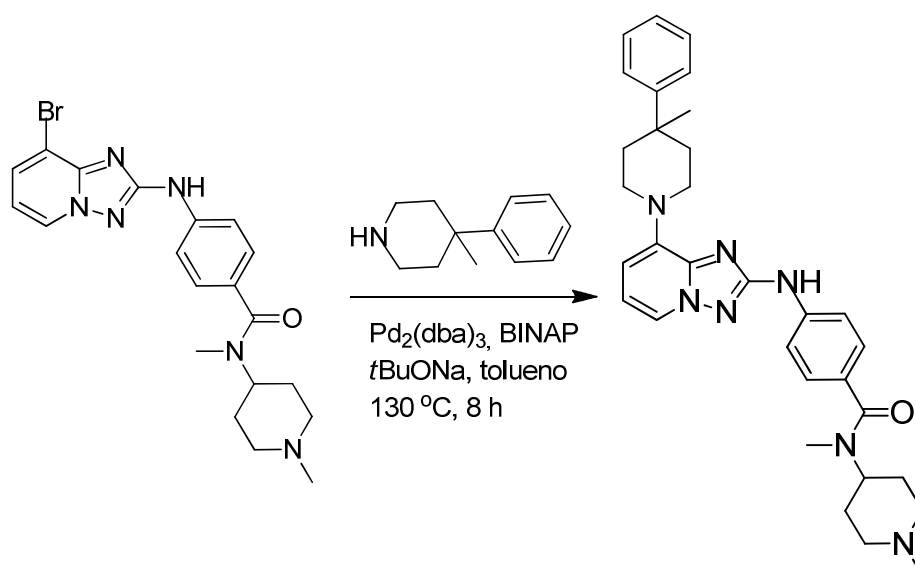
Se realizaron experimentos en un SHIMADZU 20A HPLC con una columna de fase inversa C18 (30 x 2,1 mm Xtimate TM - C18, tamaño de partícula de 3 µm), elución con disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05 %; disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %. Gradiente:

Gradiente –	caudal ml/min	%A	%B
Tiempo			
0,00	1,0	95	5
1,10	1,0	0	100

1,60	1,0	0	100
1,70	1,0	95	5

Detección - UV (220 y 254 nm) y ELSD

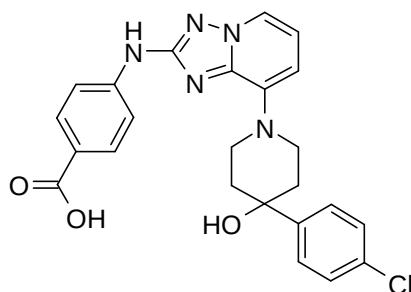
Ejemplo 1a: N-metil-4-(8-(4-metil-4-fenilpiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-1 de la Tabla I)



Una mezcla desgasificada de 4-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (200 mg, 0,45 mmol), 4-metil-4-fenilpiperidina (158,2 mg, 0,90 mmol), tBuONa (130,2 mg, 1,36 mmol), BINAP (56,4 mg, 0,09 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (41,4 mg, 0,045 mmol) en tolueno (8 ml) se calentó a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 8 h. Cuando se consumió el material de partida, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar Ejemplo 1-1 (véase la Tabla I) (120 mg, 56,1 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,6-4,46 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,61 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,66-2,59 (s, 2H), 2,31-2,21 (m, 4H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).

Ejemplo 1b: Ácido 4-{8-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino}-benzoico

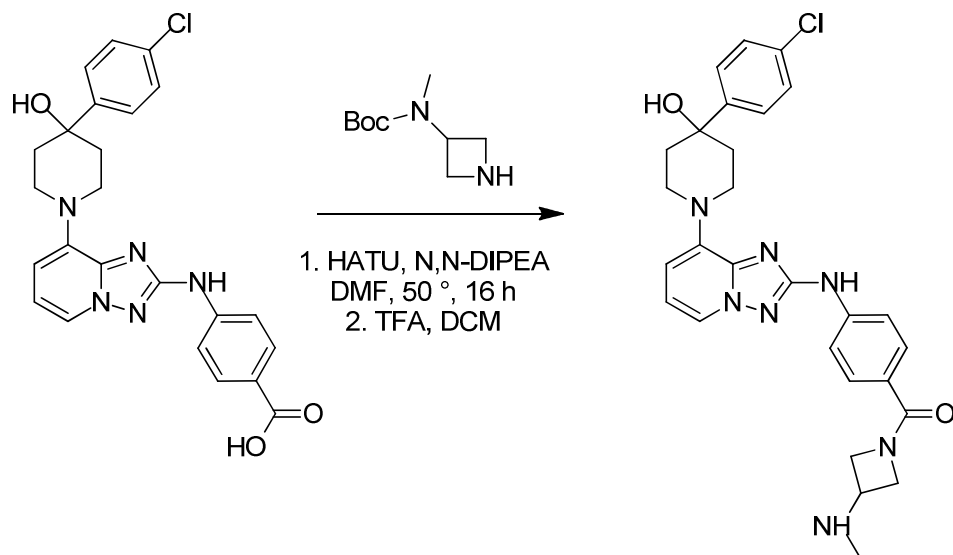


Etapa 1. Un vial para microondas se cargó con éster etílico del ácido 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzoico (1,00 g, 2,77 mmol), 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol (879 mg, 4,15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (256 mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (1,81 g, 5,54 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (321 mg, 0,55 mmol) y dioxano (12 ml). El recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces antes de purgarse con argón mientras que se sometía a ultrasonidos durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarse a través de un lecho de Celite[®], eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío antes de purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-4 % en diclorometano. Se obtuvo éster etílico del ácido 4-{8-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino}-benzoico en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,13 g, 83 %). CLEM (Método 1) $[M+H]^+ = 492,4$, $T_R = 4,07$ min. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 6,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,13 (td, $J = 12,9, 4,3$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 2. Una mezcla de éster etílico del ácido 4-{8-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino}-benzoico (5,12 g, 10,41 mmol), solución acuosa 2 M de LiOH (10,41 ml, 20,82 mmol), metanol (25 ml), THF (150 ml) y agua (15 ml) se agitó a 55 °C durante 18 horas y después a temperatura ambiente durante 24 horas. El metanol y el THF se retiraron al vacío antes de ajustar la solución a pH 4 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y después se lavó con agua, éter dietílico y acetonitrilo, secuencialmente. El sólido se secó a presión reducida, dando el compuesto diana, Ejemplo 1b, en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,38 g, 91 %). CLEM (Método 2) $[M+H]^+ 464,1/466,1$, $T_R = 4,32$ min. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,45 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 5,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,12 (d, $J =$

11,7 Hz, 2H), 3,21 (dd, $J = 13,3, 10,9$ Hz, 2H), 2,12 (pd, $J = 20,8, 9,0, 6,6$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H).

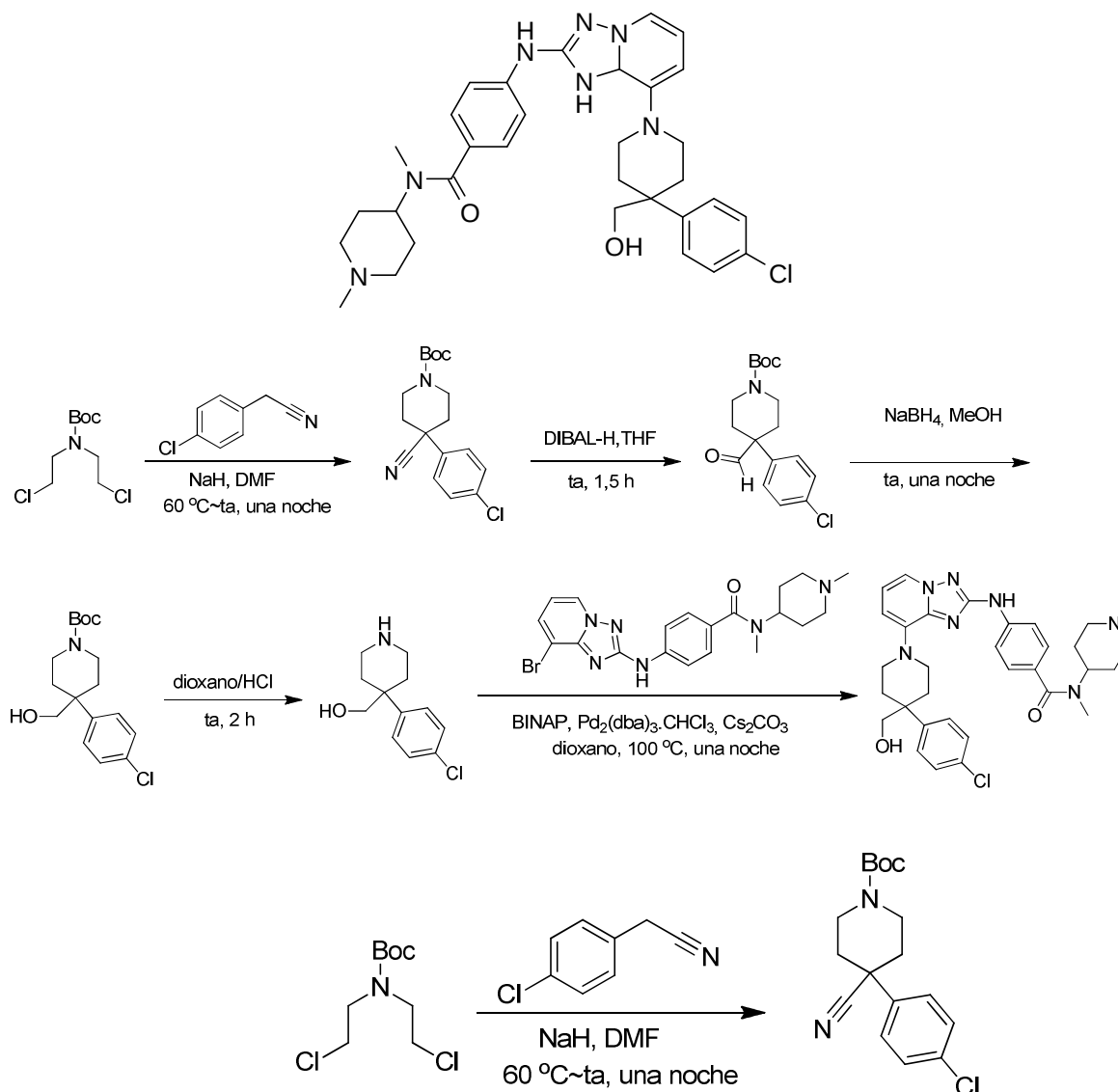
Ejemplo 1c: Métodos generales para la preparación de amidas



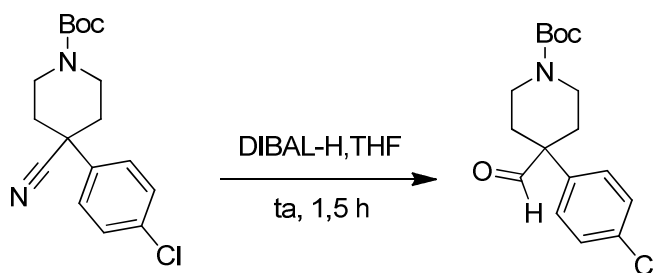
[4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(metilamino)azetidil-1-il]metanona (Ejemplo 1-47 en la Tabla I)

Una solución de ácido 4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoico (25 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.), HCl de azetidil-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,11 mmol, 2,0 equiv.), HATU (30 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (47 l, 0,27 mmol, 5,0 equiv) en DMF (1,0 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Una solución del producto precipitado en diclorometano (1 ml) se mezcló con ácido trifluoroacético (60 l, 0,8 mmol, 15 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. (Columna, Gemini C18 100 x 30 mm; fase móvil, CH₃CN:NH₄OH/H₂O (10 mmol/l) = 5 %-85 %, 10 min; caudal, 70 ml/min; Detector, UV 254 nm) para dar 7,4 mg (26 %) de 4-[[8-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]fenil]-[3-(metilamino)azetidil-1-il]metanona en forma de un sólido blanquecino, Ejemplo 1-47. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 5,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 4H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 2H). CLEM (Método 5): PM observado = 532,3; Tr 4,0 min.

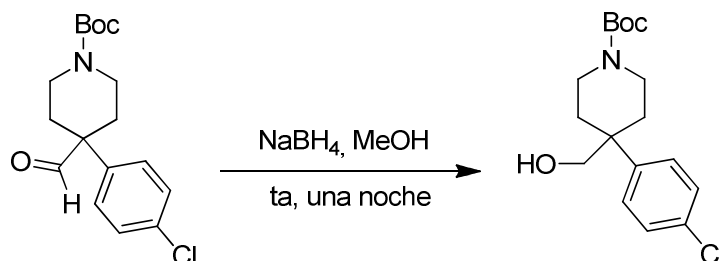
Ejemplo 1d: 4-{8-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroximetil-piperidin-1-il]-1,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino}-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (Ejemplo 1-246 en la Tabla I)



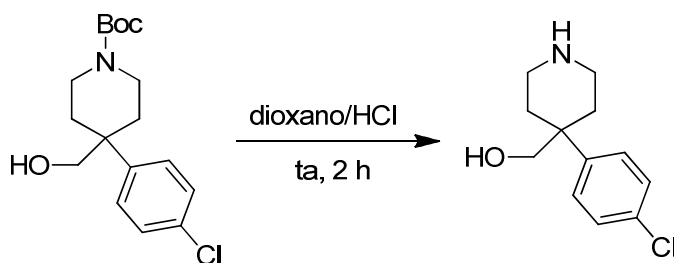
Etapa 1. A la solución de 2-(4-clorofenil)acetonitrilo (20,1 g, 132,59 mmol, 1,00 equiv) y N,N-bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (35,4 g, 146,19 mmol, 1,10 equiv) en DMF anhidra (200 ml) se añadió en porciones hidróxido sódico (27 g, 60 % en aceite mineral, 666,73 mmol, 3.00 equiv) a 0 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 1,5 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante adición cuidadosa de 250 ml de NH₄Cl ac. sat. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 300 ml de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 30 g (71 %) de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: Fr = 0,15; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/5.



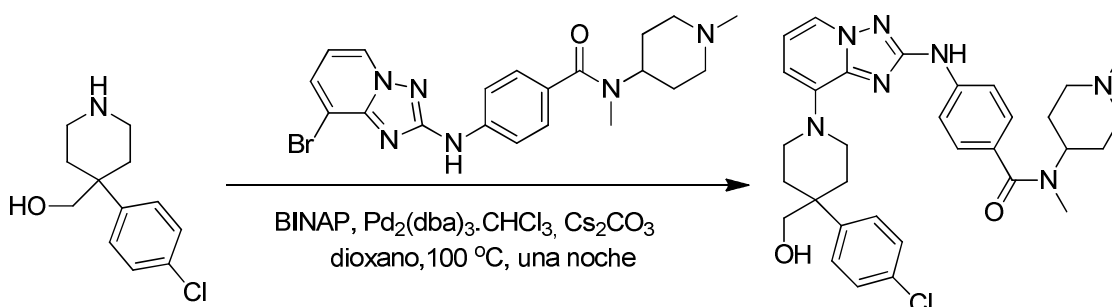
Etapa 2. La solución de 4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,12 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml, 61,71 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, después se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano, 7,8 ml, 7,81 mmol) con refrigeración en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con 2 x 50 ml de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno, después 3 x 50 ml de bicarbonato sódico ac. sat. y 1 x 50 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 610 mg de 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto, en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. TLC: $F_r = 0,15$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/5.



Etapa 3. La solución de 4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg, 1,88 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml, 123,49 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml, después se añadió NaBH_4 (144 mg, 3,81 mmol, 2,00 equiv) en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo mediante la adición de tres gotas de agua. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 320 mg (52 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: $F_r = 0,4$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1.



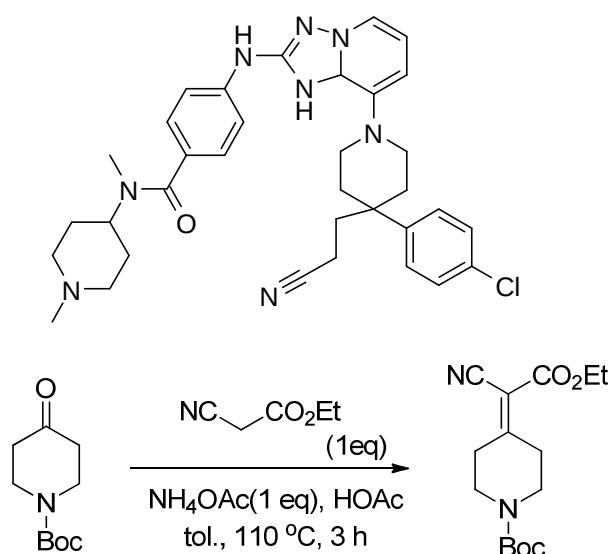
Etapa 4. La solución de 4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv.) en HCl/dioxano (1 M, 10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y se añadió NaHCO_3 ac. sat. al residuo para hacer el $\text{pH} > 10$. La mezcla resultante se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 180 mg (86 %) de [4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metanol en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 3): TR = 1,03 min, $m/z = 226,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



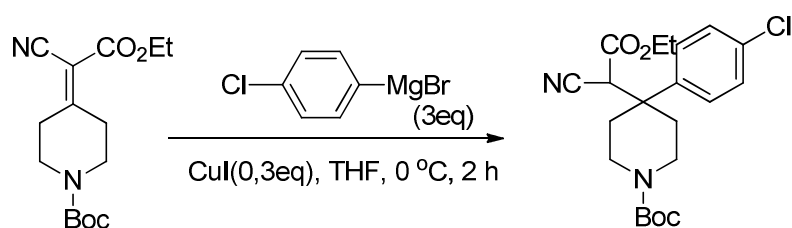
Etapa 5. La solución de 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (242 mg, 0,55 mmol, 1,50 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, después se añadió [4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metanol (160 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.), Cs_2CO_3 (357 mg, 1,10 mmol, 2,00 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (314,6 mg, 0,30 mmol, 0,45 equiv.), BINAP (377,7 mg, 0,61 mmol, 0,90 equiv.). La solución resultante se agitó durante 48 horas a 100 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (5:1) para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó de nuevo por HPLC prep. en las siguientes condiciones: Columna, XBridge™ Prep C18 OBD Column, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil, agua con NH_4HCO_3 10 mmol y MeCN (MeCN del 30,0 % hasta el 45,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 1 min, mantenido al 95,0 % en 1 min, bajando al 30,0 % en 2 min); Detector, UV 254/220 nm, para dar 20,8 mg (5 %) de 4-([8-([4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, Ejemplo 1-246, en forma de un sólido blanquecino. CLEM (Método 3): TR = 2,09 min, $m/z = 588,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm):

1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,29-8,28 (m, 1H), 6,27-6,26 (m, 1H), 4,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 3H), 1,57-1,51 (m, 2H).

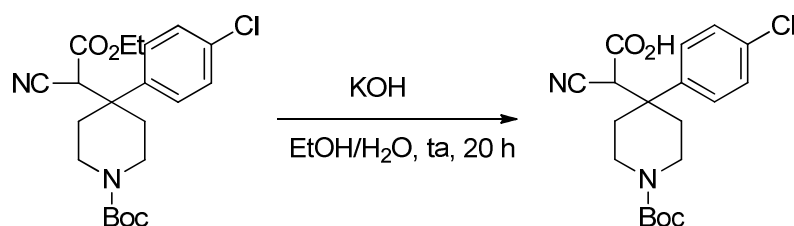
Ejemplo 1e: 4-{8-[4-(4-Cloro-fenil)-4-(2-ciano-etil)-piperidin-1-il]-1,8a-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino}-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (Ejemplo 1-247 en la Tabla I)



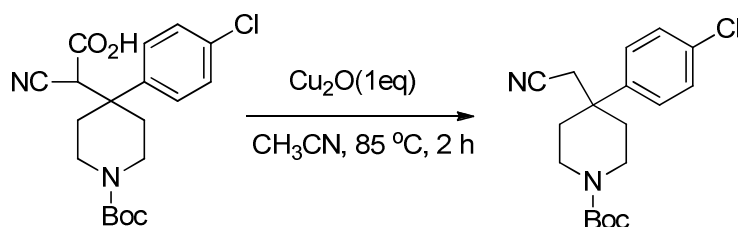
Etapas 1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 501,89 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (800 ml), 2-cianoacetato de etilo (56,8 g, 502,15 mmol, 1,00 equiv.), NH_4OAc (38,5 g, 1,00 equiv.), ácido acético (80 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 300 ml de H_2O y se extrajo con 2 x 1 l de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Se obtuvieron 110 g (74 %) de 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: $F_r = 0,4$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/4.



Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 339,74 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (500 ml), CuI (19,4 g, 101,86 mmol, 0,30 equiv.). El bromo(4-clorofenil)magnesio (1 M en THF, 1,02 l, 3,00 equiv.) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en 1 L de EtOAc y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15 ~ 1:10). Se obtuvieron 100 g (72 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,3$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/4.

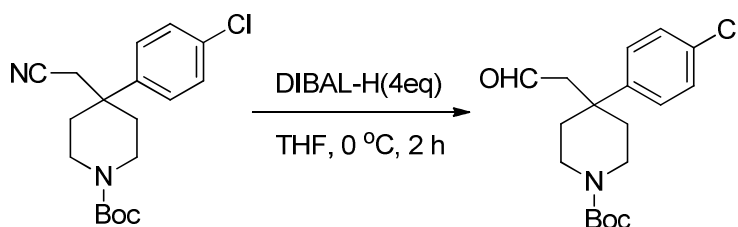


Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l, se puso 4-(4-clorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 245,76 mmol, 1,00 equiv.), etanol (500 ml), agua (500 ml), hidróxido potásico (30 g, 534,71 mmol, 2,18 equiv.). La solución resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, Se retiró EtOH al vacío. La solución resultante se extrajo con 1 x 200 ml de éter, y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con una solución 6 N de cloruro de hidrógeno a 0 °C, y después se concentró a sequedad al vacío. El sólido resultante se suspendió en 500 ml de una mezcla de diclorometano/MeOH (5:1, v/v), y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 76 g de ácido 2-[1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]-2-cianoacético en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. TLC: $F_r = 0,3$; diclorometano/metanol = 5/1.

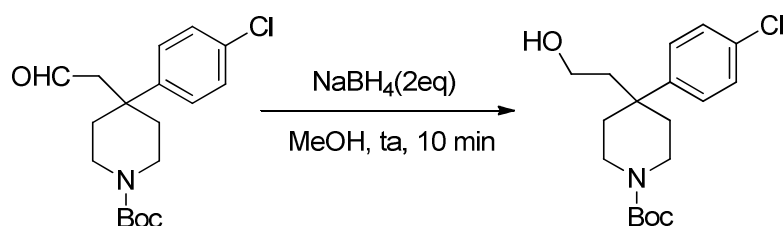


Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l purgado y

mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso ácido 2-[1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]-2-cianoacético (76 g, 200,61 mmol, 1,00 equiv.), acetonitrilo (800 ml), Cu_2O (28 g, 195,68 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido residual se suspendió en 500 ml de AE y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 ~ 1:2) para producir 50 g (74 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,3$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 2 H), 7,34-7,30 (m, 2 H), 3,79-3,72 (m, 2 H), 3,13-3,04 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,32-2,27 (m, 2 H), 1,91-1,82 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

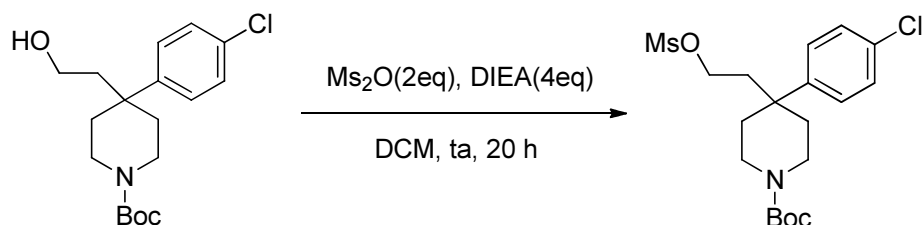


Etapa 5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 14,93 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofuran anhidro (80 ml). solución de DIBAL-H (1 M en hexano, 30 ml, 2,00 equiv.) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 40 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 1 x 20 ml de cloruro de hidrógeno 1 M y 1 x 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El sólido se retiró de filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 3 g de 4-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto en forma de un aceite incoloro. TLC: $F_r = 0,4$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2.

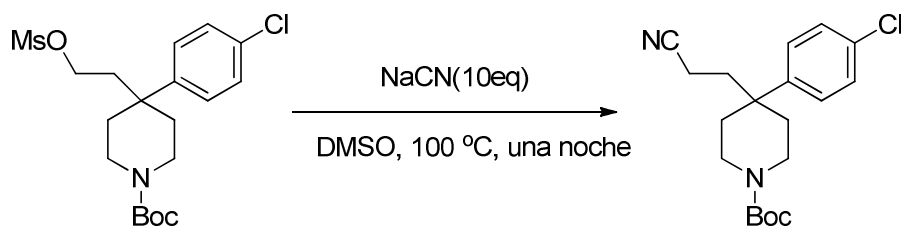


Etapa 6. En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(4-clorofenil)-

4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,88 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (80 ml), se añadió en porciones NaBH_4 (680 mg, 17,89 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 min a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 5 ml de agua. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2 ~ 1:1) para producir 1,4 g (46 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: $F_r = 0,3$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1.



Etapa 7. A una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600,00 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv.) y DIPEA (930 mg, 7,06 mmol, 4,00 equiv.) en diclorometano seco (20,00 ml, 314,60 mmol, 178,20 equiv) se añadió gota a gota Ms_2O (630 mg, 3,53 mmol, 2,00 equiv.) en una atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar 550 mg (67 %) de 4-(4-clorofenil)-4-[2-(metanosulfoniloxi)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. TLC: $F_r = 0,4$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2.

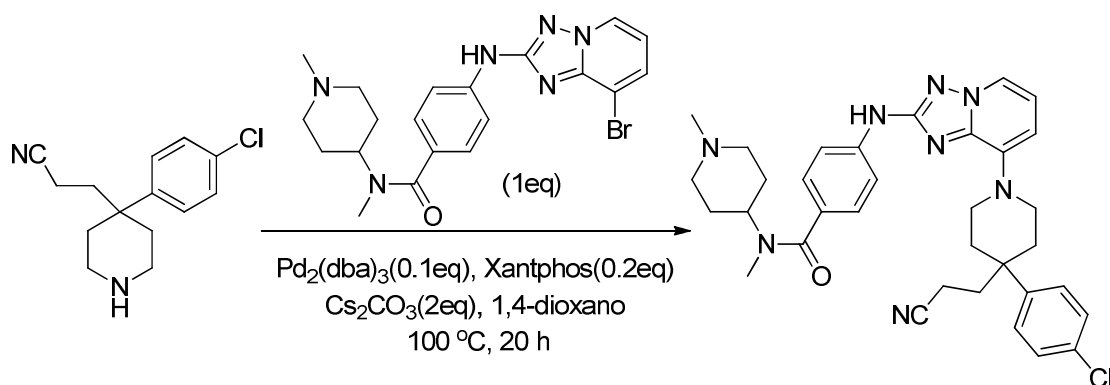


Etapa 8. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-[2-(metanosulfoniloxi)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (550,00 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv) y NaCN (650 mg, 13,16 mmol, 10,00 equiv.) en DMSO (20,00 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al

vacío para dar 360 mg (71 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(2-cianoetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. TLC: $F_r = 0,5$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2.



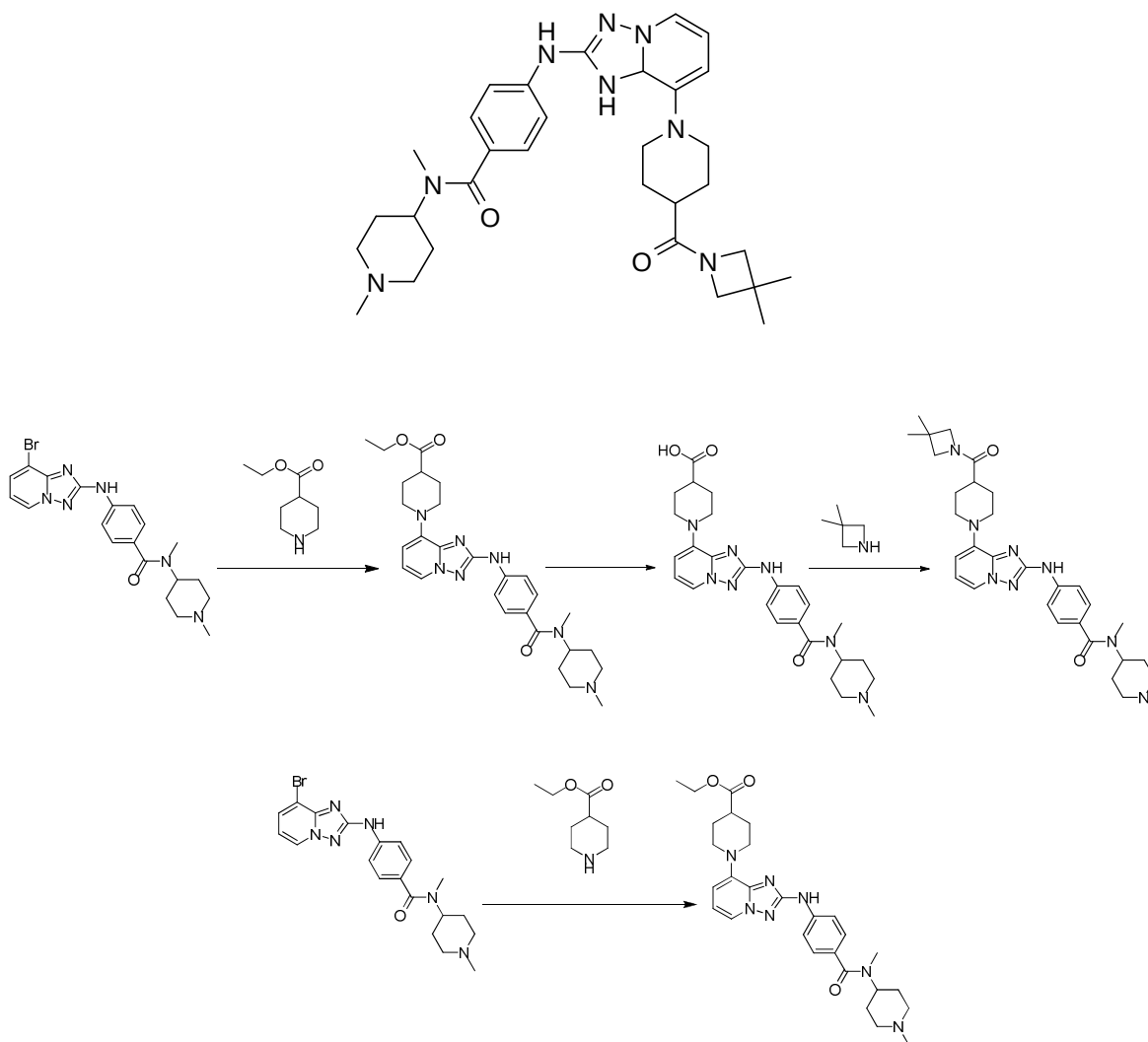
Etapa 9. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(2-cianoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv) en HCl 1 M/1,4-dioxano (30 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato potásico. La mezcla resultante se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (5/1). Las fracciones recogidas se combinaron y concentraron al vacío. Esto dio como resultado 180 mg de 3-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]propanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,3$; diclorometano/metanol = 5/1. CLEM (Método 3): TR = 1,05 min, $m/z = 249,0$ [M+H]⁺;



Etapa 10. En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 3-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]propanonitrilo (180 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv.), 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (320 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano (20 ml, 335,12 mmol, 463,10 equiv.), Cs₂CO₃ (473 mg, 1,45 mmol, 2,00 equiv.), Xantphos (84 mg, 0,15 mmol, 0,20 equiv.), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10:1 y 5:1). El producto en bruto obtenido

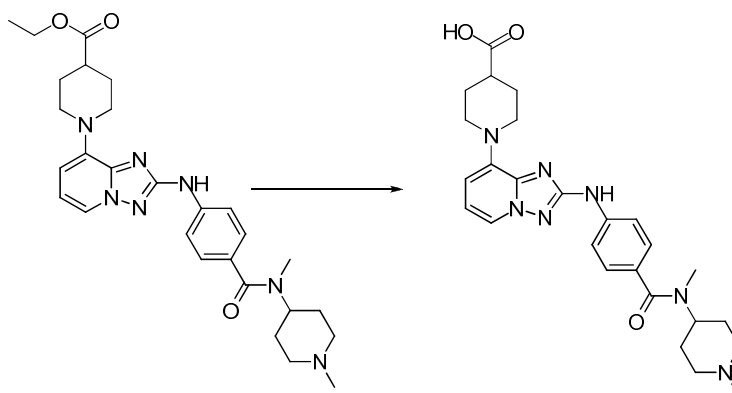
(200 mg) se purificó de nuevo por HPLC prep. con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, CH₃CN/H₂O = 20 % aumentando hasta CH₃CN/H₂O = 60 % en 17 min; Detector, UV 254 nm para dar 27,2 mg (6 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(2-cianoetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método 3): TR = 1,78 min, m/z = 611,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 1 H), 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,48-7,43 (m, 4 H), 7,33-7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,86 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,80-3,77 (m, 2 H), 3,32-3,30 (m, 1 H), 3,08-3,03 (m, 2 H), 2,83-2,81 (m, 5 H), 2,33-2,30 (m, 2 H), 2,15-2,00 (m, 5 H), 1,99-1,96 (m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,58-1,55 (m, 2 H).

Ejemplo 1f: 4-{8-[4-(3,3-Dimetil-azetidín-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,8a-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-2-ilamino}-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (Ejemplo 1-42 en la Tabla I)

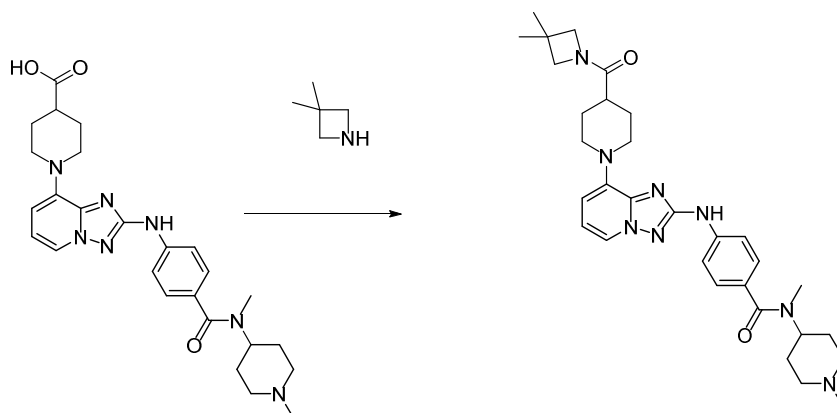


Etapa 1. La mezcla de 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (150 mg, 0,338mmol) éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (159,4 mg, 1,01 mmol) X-phos (39 mg, 0,067 mmol) Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,067 mmol) Cs₂CO₃ (329 mg, 1,01 mmol) en t-BuOH (3 ml)

se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h en el microondas. La mezcla se evaporó y se añadió agua, se extrajo tres veces con EtOAc, la fase orgánica se combinó y se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante columna (diclorometano:MeOH = 10:1) para dar éster etílico del ácido 1-(2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-carbamoil]-fenilamino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-piperidin-4-carboxílico(40 mg, rendimiento del 22 %).



Etapa 2. A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-carbamoil]-fenilamino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-piperidin-4-carboxílico (100 mg, 0,192 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió NaOH ac. 1 M (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc, la mezcla se extrajo con NaOH ac. 1 M, la fase acuosa combinada se ajustó a pH7 con HCl 4 M, se extrajo tres veces con diclorometano, la fase orgánica se combinó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó al vacío para dar ácido 1-(2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-carbamoil]-fenilamino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-piperidin-4-carboxílico (70 mg, 98 % de rendimiento).

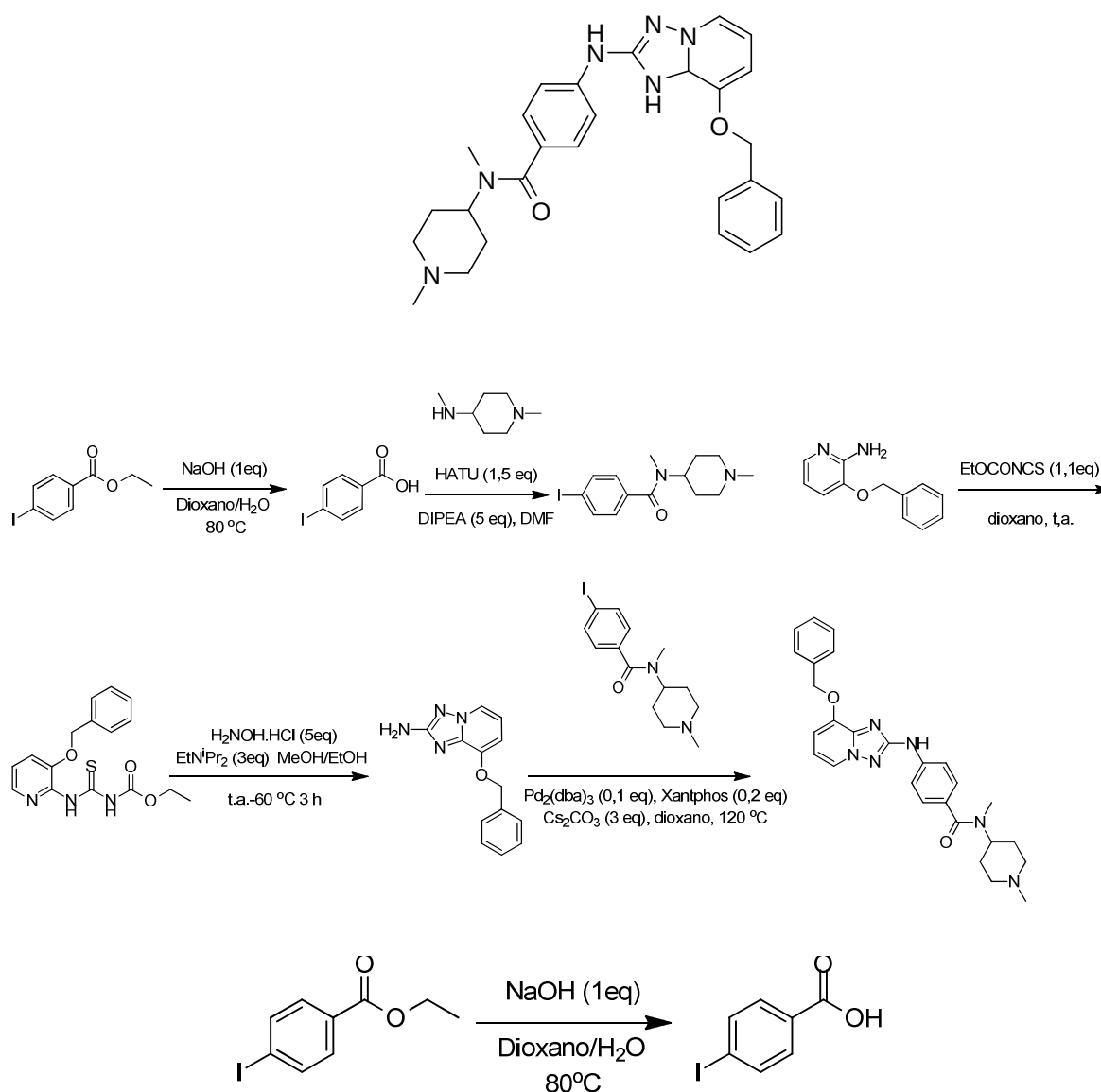


La mezcla de ácido 1-(2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-carbamoil]-fenilamino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-piperidin-4-carboxílico (70 mg, 0,142 mmol) HATU (64,7 mg, 0,17 mmol) DIPEA (55 mg, 0,426 mmol) en DMF se agitó durante 10 min a t.a., después se añadió 3,3-dimetil azetidina (49,5 mg, 0,284 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano, la fase orgánica se

combinó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC de escala preparativa para dar 4-{8-[4-(3,3-dimetil-azetidín-1-carbonil)-piperidín-1-il]-1,8a-dihidro[1,2,4]triazolo-[1,5a]piridín-2-ilamino}-N-metil-N-(1-metil-piperidín-4-il)-benzamida (30 mg, rendimiento del 38 %).

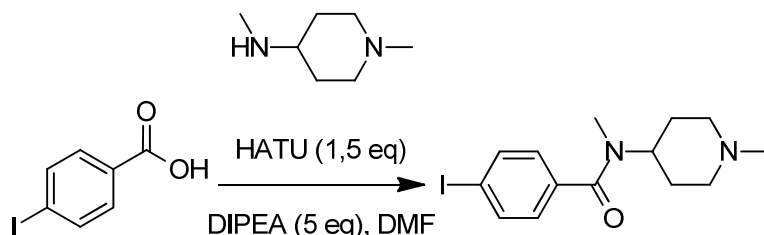
RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) 8,15 (d, $J = 5,51$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,38$ Hz, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 4,24 (d, $J = 12,13$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,47 (s a, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,72-2,87 (m, 5H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 4H), 1,82 (d, $J = 11,25$ Hz, 2H), 1,24-1,41 (m, 8H).

Ejemplo 1g: 4-(8-Benciloxi-1,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metil-piperidín-4-il)-benzamida (Ejemplo 1-249 en la Tabla I)

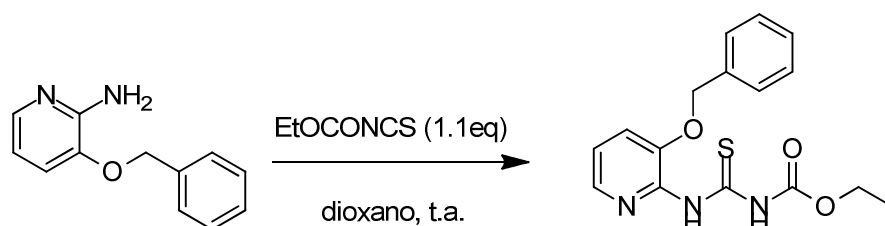


Etapla 1. A una solución de éster etílico del ácido 4-yodobenzoico (5,0 g, 18,1 mmol) se añadió NaOH ac. 1 M (18,1 ml, 18,1 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se ajustó

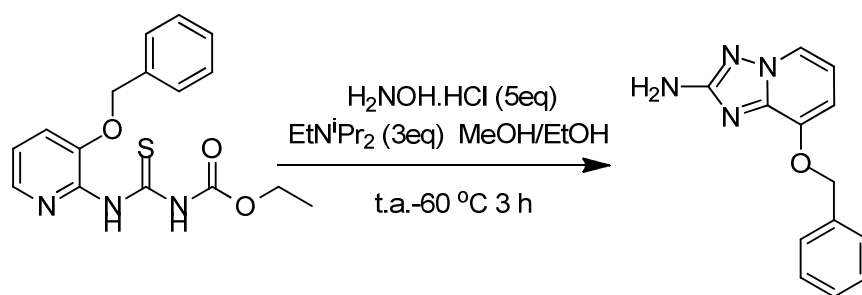
a pH6, y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para dar ácido 4-yodobenzoico (4,0 g, rendimiento del 89 %).



Etapa 2. A una mezcla de ácido 4-yodobenzoico (1,0 g, 4 mmol) HATU (1,8 g, 4,8 mmol) en DMF se añadió DIPEA (1,5 g, 12 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1,02 g, 8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó al vacío para dar 4-yodo-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (1,2 g, 83 % de rendimiento).



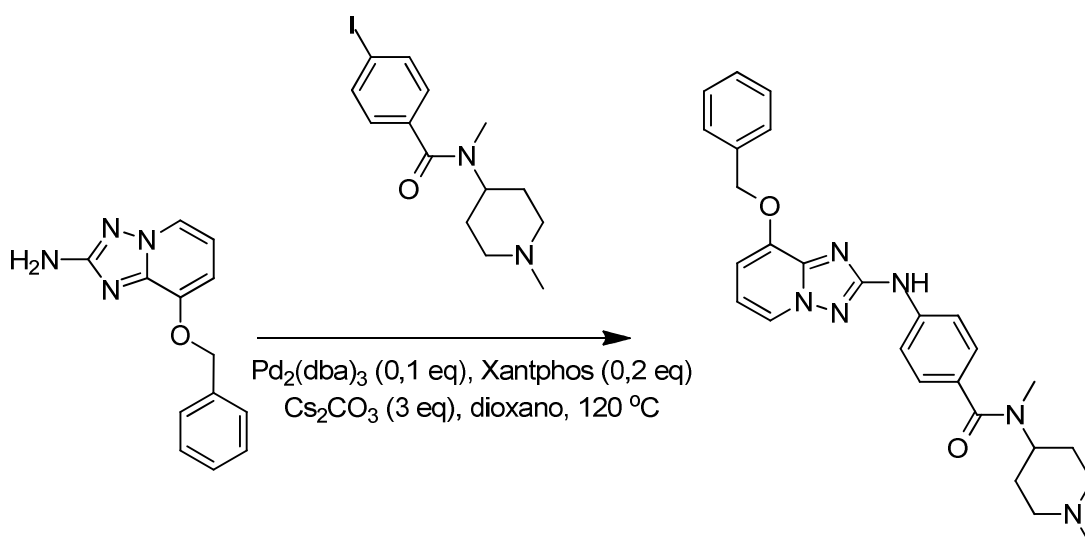
Etapa 3. La mezcla de 3-benciloxi-piridin-2-ilamina (400 mg, 2 mmol) EtOCONCS (282 μl) en dioxano se agitó durante una noche a ta, el disolvente se evaporó y el residuo (600 mg) se usó para la siguiente etapa sin purificación.



Etapa 4. A una solución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (704 mg, 10,6 mmol) DIPEA (1 ml, 6,6 mmol) en MeOH (4 ml) y EtOH (4 ml) se añadió una solución de la tiourea preparada en la etapa 3 (600 mg, 2,12 mmol) en MeOH (4 ml) y EtOH (4 ml) a ta, la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después a 60 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y se añadió una solución saturada de NaHCO_3 al residuo. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, la fase orgánica se combinó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó y el sólido se lavó con éter de petróleo para dar 8-benciloxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (430 mg, 86 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,13 (d, $J = 6,39$ Hz, 1H), 7,42-7,50 (m,

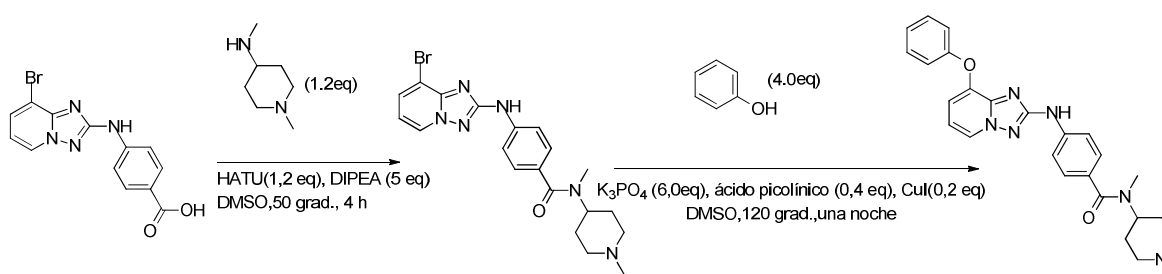
2H), 7,38 (t, $J = 7,39$ Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 6,84, 7,72$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

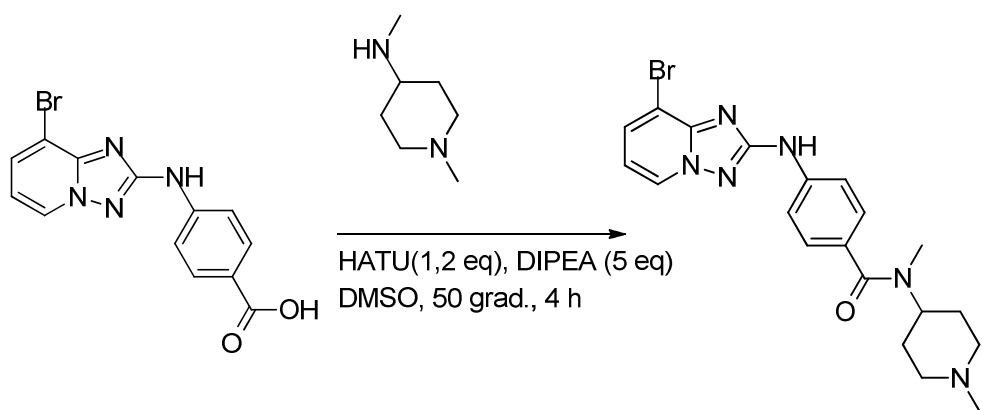


Etapa 5. La mezcla de 8-benciloxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (150 mg, 0,625 mmol), 4-yodo-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (268,5 mg, 0,75 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57 mg, 0,0625 mmol) Cs_2CO_3 (610 mg, 1,87 mmol) Xantphos (72 mg, 0,125 mmol) en dioxano se agitó durante 2 h a 120 °C. El disolvente se concentró, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC prep. (diclorometano:MeOH = 7:1) para dar 4-(8-benciloxi-1,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (55 mg, rendimiento del 18 %).

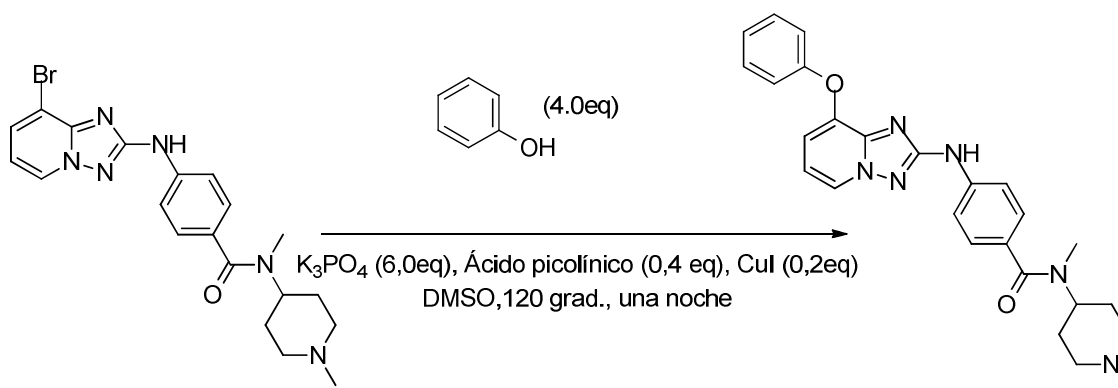
RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) 8,23 (d, $J = 6,39$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,06$ Hz, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s a, 7H), 2,07 (d, $J = 11,25$ Hz, 2H), 1,93 (s a, 2H).

Ejemplo 1h: N-Metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(8-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida (Ejemplo 1-248 en la Tabla I)





Etapa 1. A una solución de ácido 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzoico (1 g, 3,0 mmol), metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (460 mg, 3,6 mmol) y DIPEA (2,65 ml, 15 mmol) en DMSO (10,0 ml) se añadió HATU (1,37 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se secó para dar 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (1,1 g, 82,7 %).

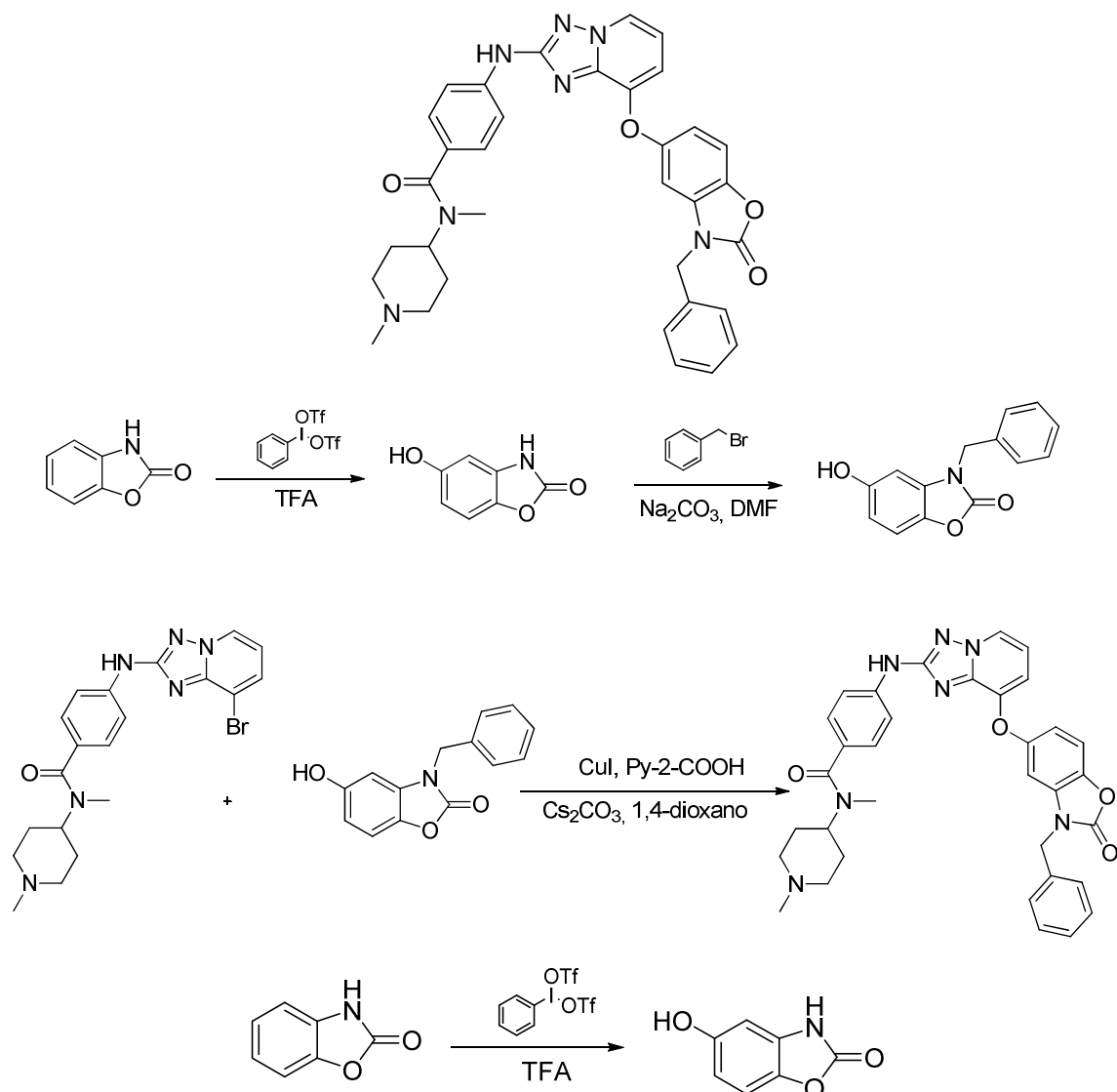


A una solución de 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (100 mg, 0,23 mmol) y fenol (84,6 mg, 0,9 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadió K_3PO_4 (287 mg, 1,35 mmol), ácido picolínico (11,1 mg, 0,09 mmol) y CuI (8,6 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la fase orgánica combinada se concentró, después se purificó por HPLC preparativa (columna YMC -Actus Triart C18, 150 x 30 mm x 5 μ m, eluyendo con acetonitrilo/agua + 0,05 % de NH_4OH) para dar N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(8-fenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-benzamida (20,0 mg, 19,6 %).

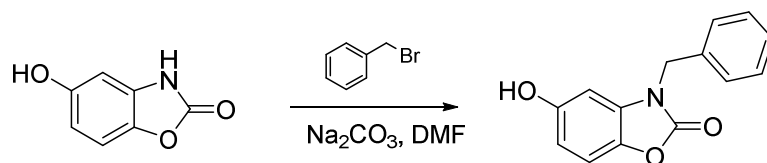
RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) • 8,41 (d, J = 6,17 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,38 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,28 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 2,96 (s, 5H), 2,24-2,37 (m, 3H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,31 (d, J = 18,52 Hz, 3H).

CLEM (Método 4): T_R = 0,740 min, m/z : 457,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 1i: 4-([8-[1-(1-cianopropan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-264 en la Tabla I)

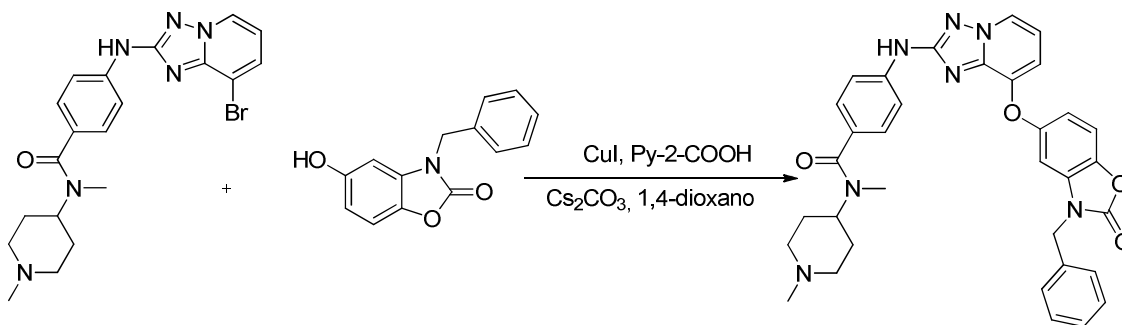


Etap 1. Una mezcla de 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (3 g, 22,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de fenil[(trifluorometano)sulfonilo]lambda-3-yodanilo (11,6 g, 23,1 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/EtOAc (2/1) para proporcionar 1,6 g (48 %) de 5-hidroxi-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. $F_r = 0,3$, DCM/EtOAc = 1/1.



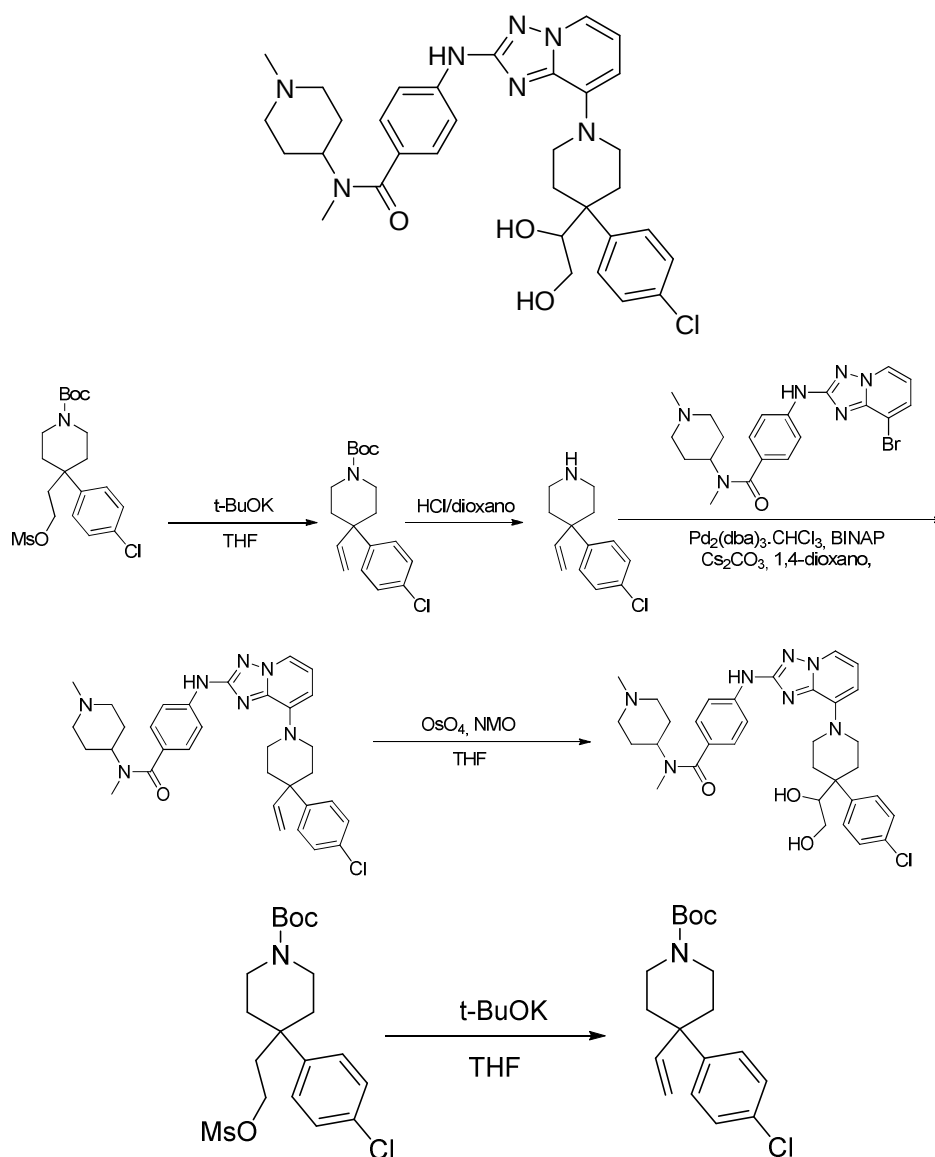
Etap 2. Una mezcla de 5-hidroxi-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

(500 mg, 3,31 mmol), (bromometil)benceno (570 mg, 3,33 mmol) y carbonato sódico (350 mg, 3,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 40 °C durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~6 mediante la adición de HCl 3 N. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/EtOAc (5/1) para proporcionar 0,65 g (81 %) de 3-bencil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,3$, DCM/EtOAc = 2/1.

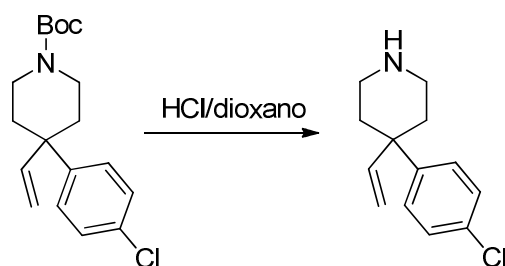


Etapla 3. Un vial para microondas se cargó con 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (220 mg, 0,50 mmol), CuI (9,45 mg, 0,05 mmol), Cs_2CO_3 (485 mg, 1,49 mmol), 3-bencil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (120 mg, 0,50 mmol), ácido piridin-2-carboxílico (12,2 mg, 0,10 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). El recipiente se evacuó y se recargó 3 veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h en radiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95/5) para proporcionar 12,2 mg (4 %) de 4-([8-[(3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)oxi]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,55 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,37 - 7,16 (m, 9H), 7,08 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 5H), 2,50 (m, 1H), 2,12 (s a, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,59 (m, 2H); CLEM (Método 7) $T_R = 1,79$ min, $m/z = 604,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1j: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(1,2-dihidroxietil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-253 en la Tabla I)

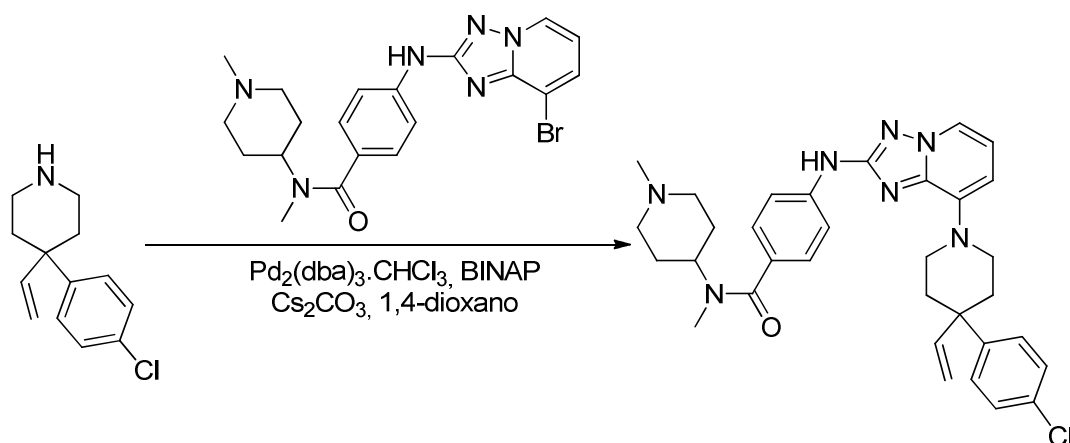


Etapa 1. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-[2-(metanosulfonilo)-etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 1e, etapa 7, 1,1 g, 2,63 mmol) y $t\text{-BuOK}$ (580 mg, 5,17 mmol) en THF (50 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 4 h después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (400 mg, 47 %). TLC: $F_r = 0,5$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.

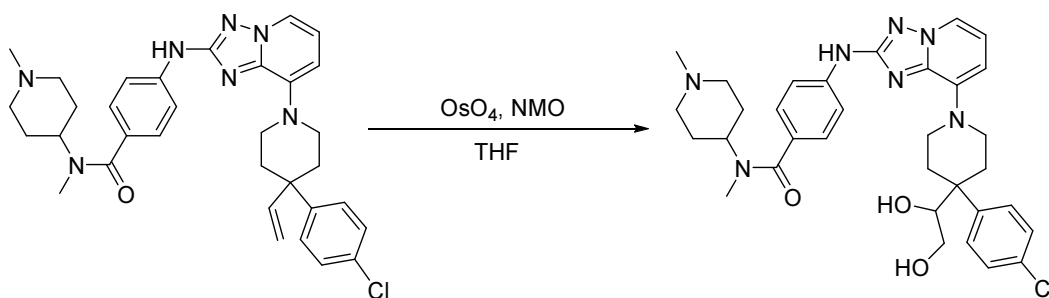


Etapa 2. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,24 mmol) y una solución de HCl saturado en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y se añadió K₂CO₃ sólido (2 g). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió con una mezcla de DCM/MeOH (3/1(v/v), 40 ml). El sólido restante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidina en forma de un aceite de color amarillo (200 mg). TLC: F_r = 0,3; DCM/MeOH = 5/1.



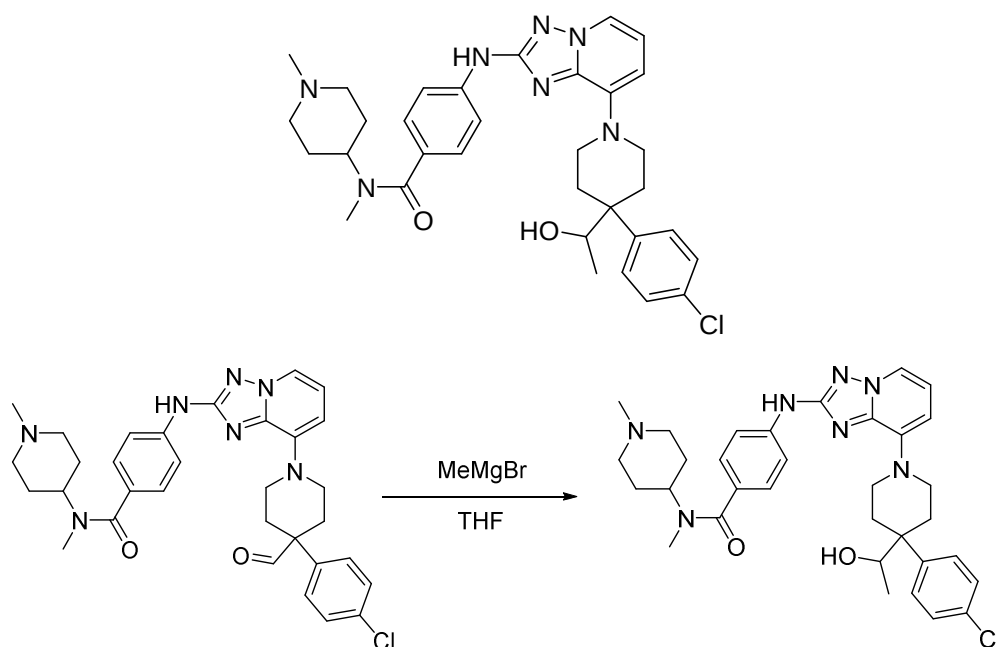
Etapa 3. Un vial para microondas se cargó con 4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidina (130 mg, 0,59 mmol), 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (250 mg, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (30 mg, 0,03 mmol), BINAP (36 mg, 0,06 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 1,20 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). El vial cerrado herméticamente se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (1/10 a 1/3). Las fracciones adecuadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 200 mg (58 %) de 4-((8-[4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 11) T_R = 1,65 min, m/z = 584,2 [M+H]⁺.



Etapa 4: Una mezcla de 4-((8-[4-(4-clorofenil)-4-etenilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida (200 mg, 0,34 mmol), 4-metilmorfolin-4-io-4-olato (80 mg, 0,68 mmol) y tetraóxido de osmio (174 mg, 0,68 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo

se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/20 a 1/3). Las fracciones adecuadas se recogieron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 50 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 26,2 mg (12 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(1,2-dihidroxietil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9,88 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 6,82 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,91 - 2,64 (m, 8H), 2,46 - 2,30 (m, 3H), 2,21 - 2,03 (m, 5H), 1,93 - 1,69 (m, 4H), 1,63 - 1,49 (m, 2H); CLEM (Método 7) *T_R* = 2,01 min, *m/z* = 618,2 [M+H]⁺.

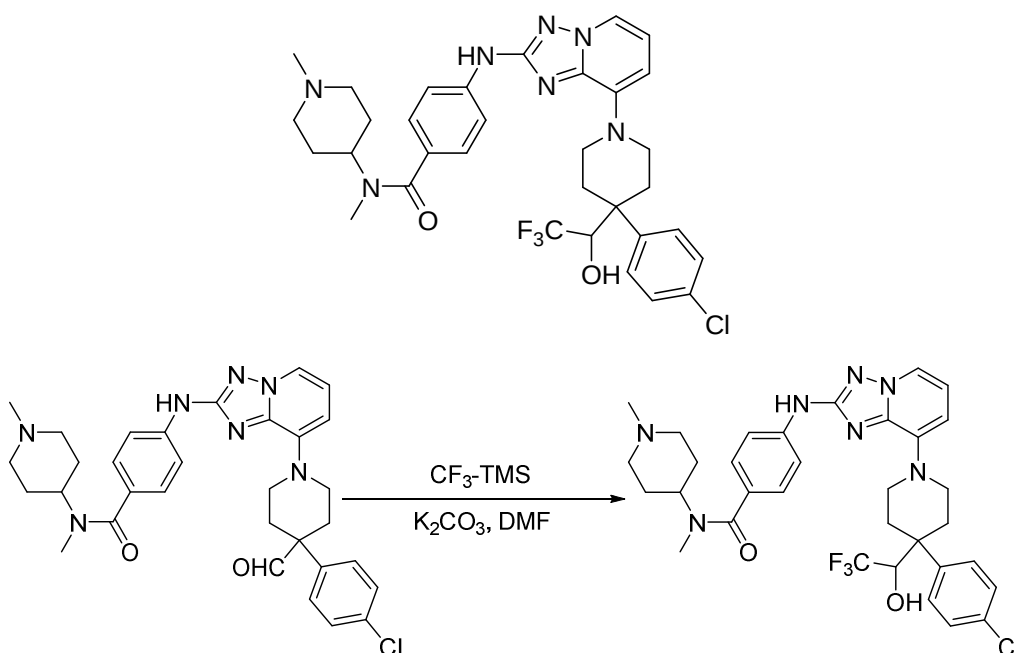
Ejemplo 1k: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-253 en la Tabla I)



Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 0,28 ml, 0,9 mmol) a una solución de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (50 mg, 0,09 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1/3). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18,

19 x 150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: Agua/ NH_4HCO_3 10 mmol, Fase móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: de B al 30 % a B al 70 % durante 10 min; Detección, UV 254nm para proporcionar 13,1 mg (26 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,84 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 5H), 2,73 - 2,63 (m, 4H), 2,28 - 2,26 (m, 1H), 2,12 - 1,85 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 4H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 0,76 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); CLEM (Método 10) $T_R = 1,64$ min, $m/z = 602,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

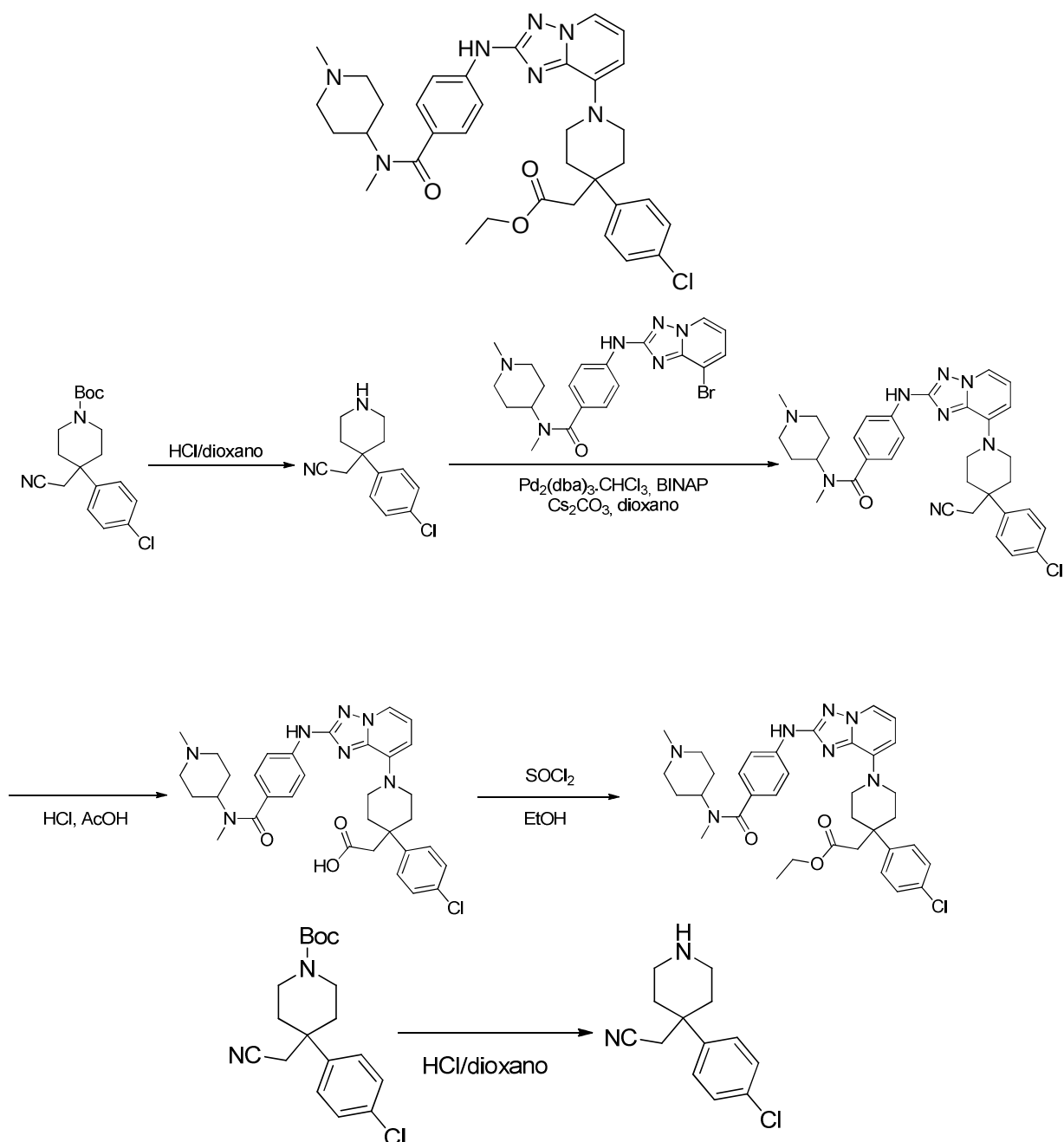
Ejemplo 1l: 4-(8-(4-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-253 en la Tabla I)



Una mezcla de trimetil(trifluorometil)silano (242 mg, 1,70 mmol), 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (100 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (3/1). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/ H_2O = 15 % aumentando a MeCN/ H_2O = 50 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 13,1 mg (12 %) de 4-(8-(4-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida.

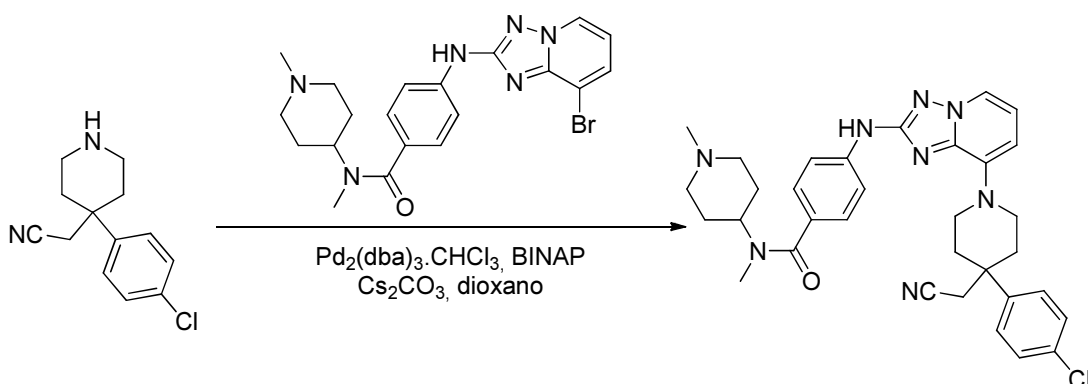
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 9,85 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 5H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 3H), 2,35 - 2,06 (m, 5H), 1,92 - 1,70 (m, 4H), 1,65 - 1,51 (m, 2H); CLEM (Método 7) $T_R = 2,20$ min, $m/z = 656,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1m: 2-[4-(4-Clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]acetato de etilo (Ejemplo 1-254 en la Tabla I)

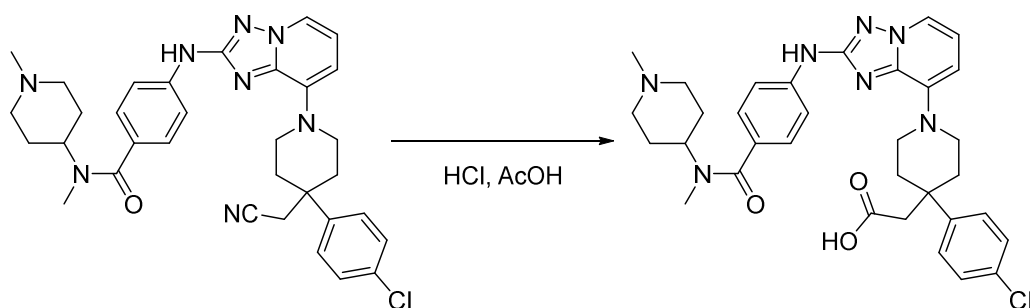


Etapla 1. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,97 mmol) y una solución de HCl saturado en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se disolvió en H_2O (20 ml) y

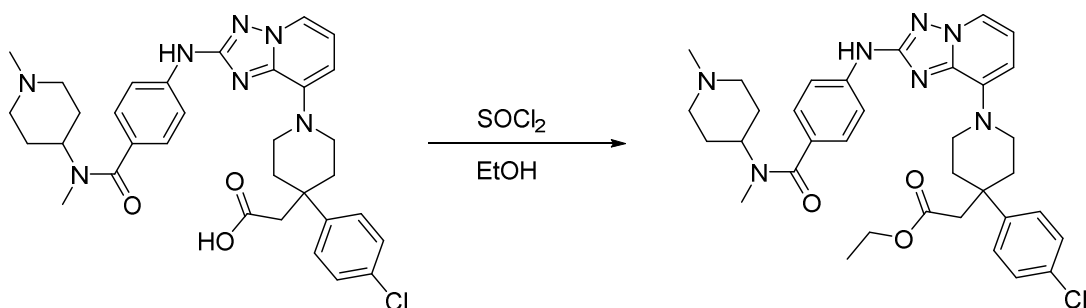
el pH de la solución se ajustó a 9 mediante la adición de carbonato potásico sólido. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (3/1) para proporcionar 1,3 g (93 %) de 2-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,2$; DCM/MeOH = 5/1.



Etapa 2. Se acoplaron 2-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]acetonitrilo (318 mg, 1,35 mmol) y 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida (500 mg, 1,13 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 410 mg (61 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (Método 10) $T_R = 1,25$ min, $m/z = 597,0$ $[M+H]^+$.

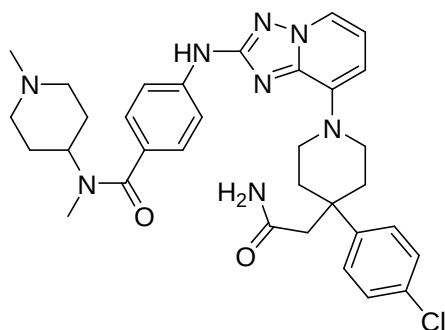


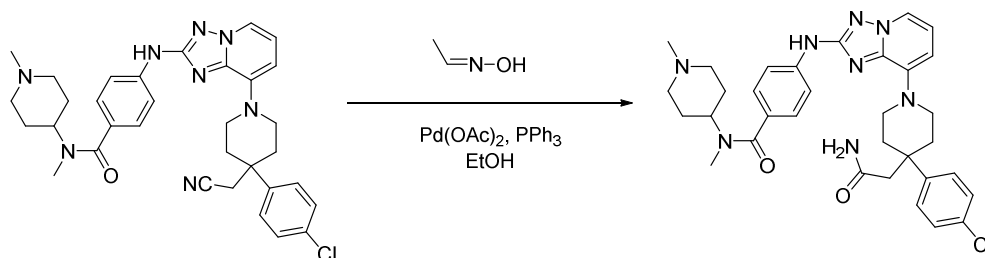
Etapa 3. Una mezcla de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida (400 mg, 0,67 mmol) en HCl concentrado (4 ml) y AcOH (1 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 450 mg de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]acético; sal clorhidrato en forma de un aceite en bruto de color amarillo. TLC: $F_r = 0,3$; DCM/MeOH = 4/1.



Etapa 4. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4 ml, 55 mmol) a una solución de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]acético (450 mg, 0,73 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 °C durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/5). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μm , 13 nm; fase móvil, Agua con NH_4HCO_3 10 mmol y MeCN (MeCN del 12 % hasta el 55 % durante 9 min); Detección, UV 254 nm para proporcionar 52,9 mg (11 %) de 2-[4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]acetato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,87 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 5H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 2,51 - 2,50 (m, 2H), 2,37 - 2,33 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 5H), 1,86 - 1,79 (m, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); CLEM (Método 7) $T_R = 2,88$ min, $m/z = 644,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

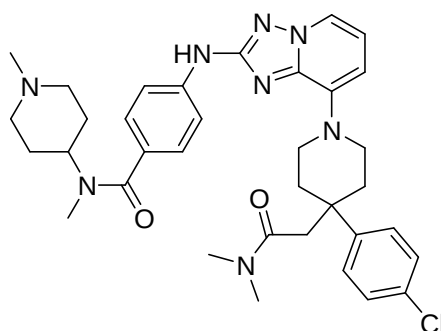
Ejemplo 1n: 4-([8-[4-(Carbamoilmetil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-298 en la Tabla I)

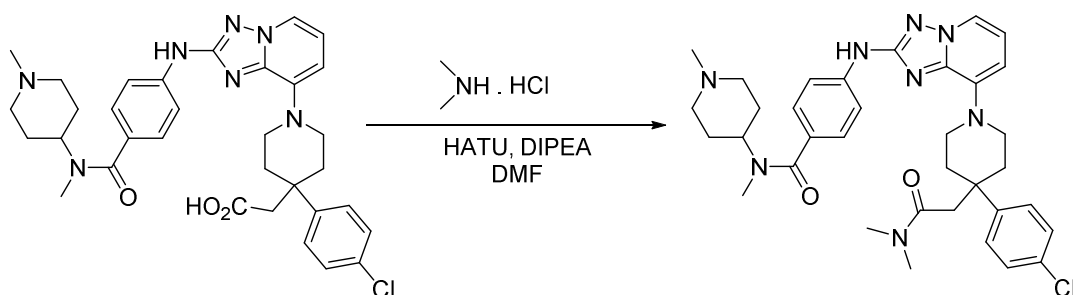




Una mezcla de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida (200 mg, 0,33 mmol), (E)-N-etilidenhidroxilamina (110 mg, 1,67 mmol), PPh₃ (89 mg, 0,33 mmol) y Pd(OAc)₂ (38 mg, 0,17 mmol) en etanol (20 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (5/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 55 % durante 13 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 55,3 mg (27 %) de 4-([8-[4-(carbamoylmetil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-[1,2,4]-triazolo[1,5-b]piridazin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,85 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 5H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 5H), 2,12 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 5H); CLEM (Método 8) T_R = 1,76 min, *m/z* = 615,1 [M+H]⁺.

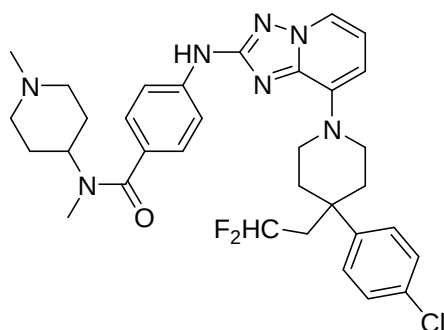
Ejemplo 1o: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-[(dimetilcarbamoyl)metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-300 en la Tabla I)

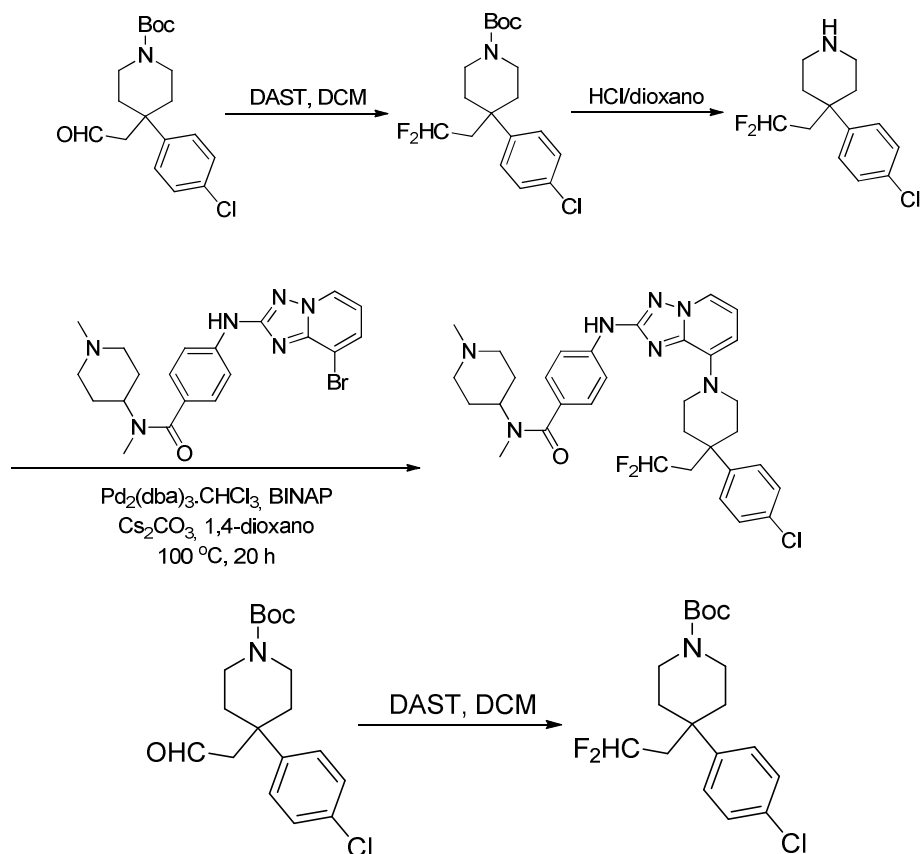




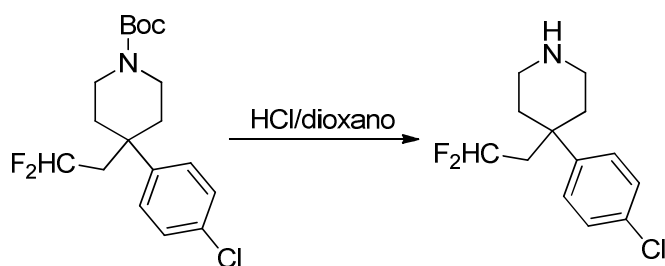
Una mezcla de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoi]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]acético en bruto (200 mg), clorhidrato de dimetilamina (132 mg, 1,62 mmol), DIPEA (260 mg, 2,01 mmol) y HATU (190 mg, 0,50 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1). El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O (conteniendo NH₃·H₂O) = 13 % aumentando a MeCN/H₂O (conteniendo NH₃·H₂O) = 45 % durante 13 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 19,9 mg de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-[(dimetilcarbamoi)-metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9,85 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 4H), 2,69 - 2,51 (m, 8H), 2,49 - 2,37 (m, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 4H), 1,65 - 1,50 (m, 2H); CLEM (Método 7) T_R = 2,15 min, *m/z* = 643,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1p: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-256 en la Tabla I)



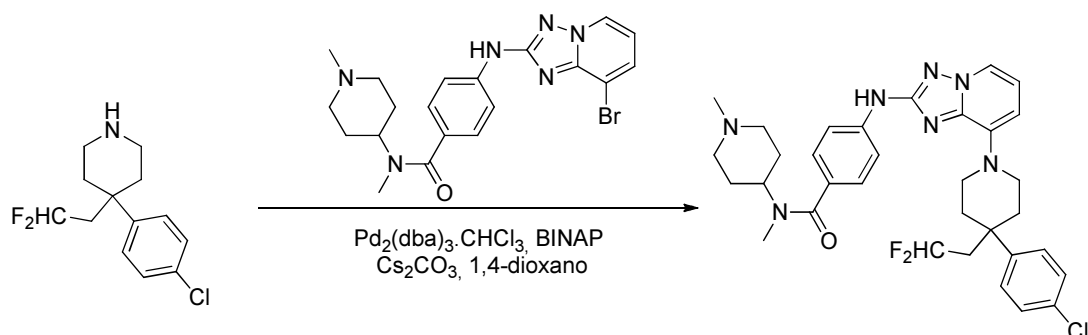


Etapa 1. Se añadió gota a gota DAST (0,5 ml, 2,87 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,74 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 min y después se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/10) para proporcionar 500 mg (29 %) de 4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,5$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.



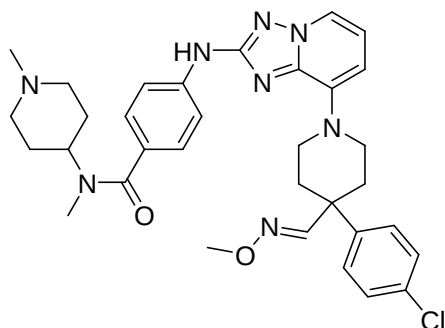
Etapa 2. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,39 mmol) en una solución saturada en HCl de 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en H_2O (5 ml) y se añadió K_2CO_3 sólido (1 g). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con DCM (100 ml). El sólido restante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 300 mg (en bruto)

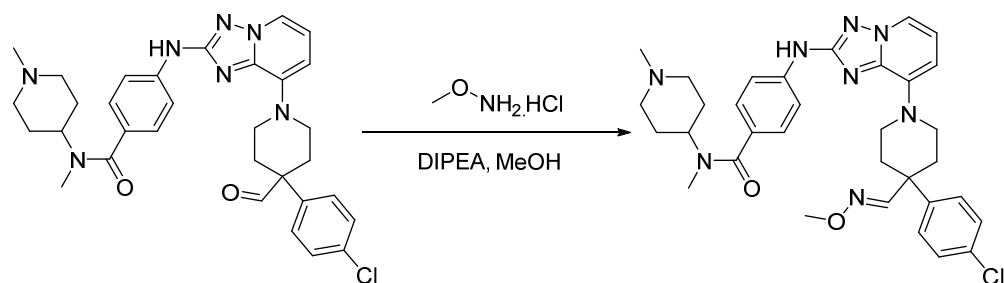
de 4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperidina en forma de un sólido blanquecino. CLEM (Método 7) $T_R = 1,16$ min, $m/z = 260,1$ $[M+H]^+$.



Etapa 3. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (300 mg, 0,68 mmol) y 4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperidina (260 mg, 1,00 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH (5/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 40 % durante 13 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 38,8 mg (8 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; sal de ácido fórmico, en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,85 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,82 - 5,53 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (m, 4H), 2,50 - 2,06 (m, 10H), 1,91 - 1,57 (m, 6H); CLEM (Método 10) $T_R = 1,85$ min, $m/z = 622,2$ $[M+H]^+$.

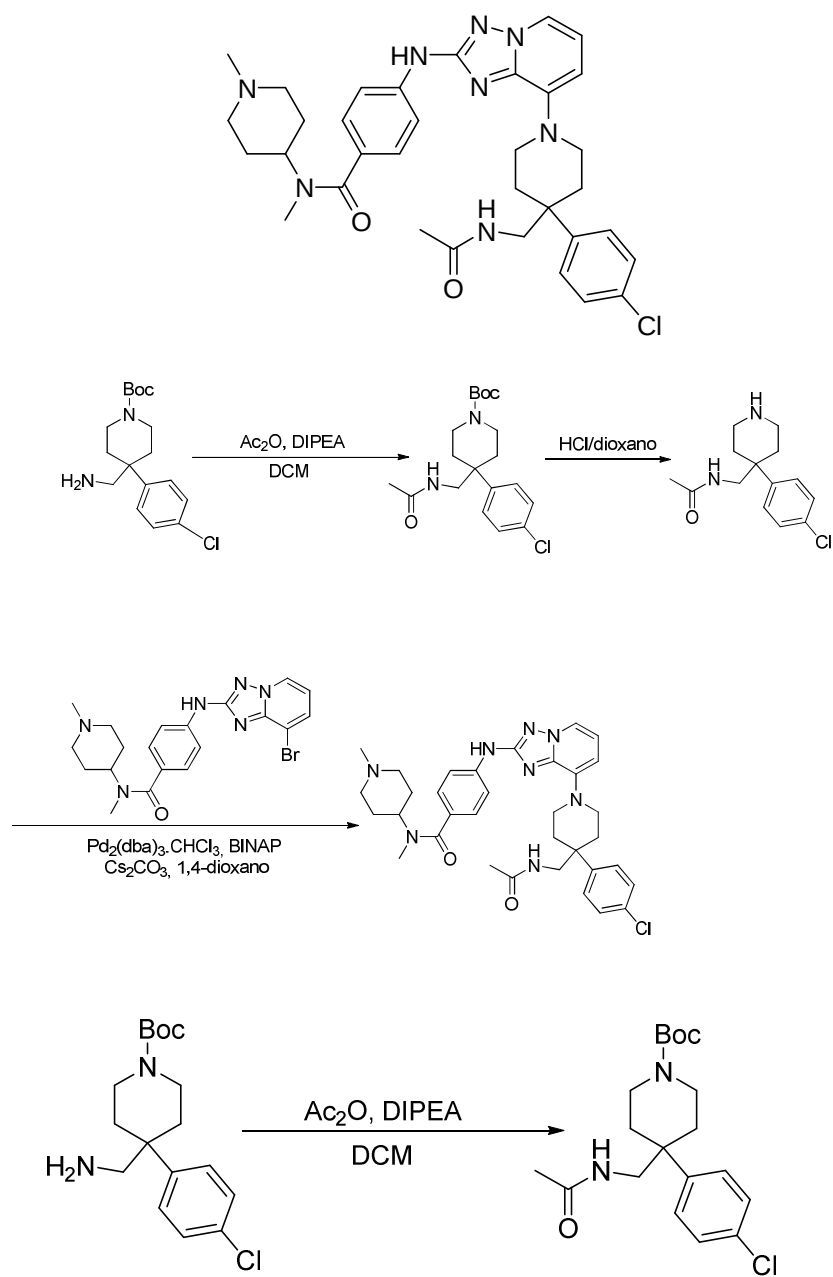
Ejemplo 1q: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-[(1E)-(metoxiimino)metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-250 en la Tabla I)



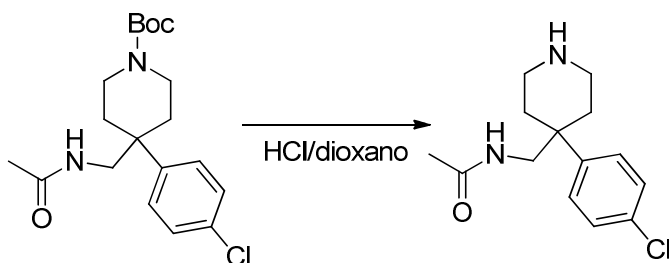


Una mezcla de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-formilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (50 mg, 0,09 mmol), DIPEA (2 ml, 12,10 mmol) y clorhidrato de N-metilhidroxilamina (630 mg, 7,54 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/5 a 1/3). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 20 % aumentando a MeCN/H₂O = 40 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 3,2 mg (6 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-[(1E)-(metoxiimino)metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 7H), 6,80 - 6,77 (d, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 - 3,20 (m, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 5H), 2,30 - 1,95 (m, 8H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H); CLEM (Método 6) T_R = 1,76 min, *m/z* = 615,2 [M+H]⁺.

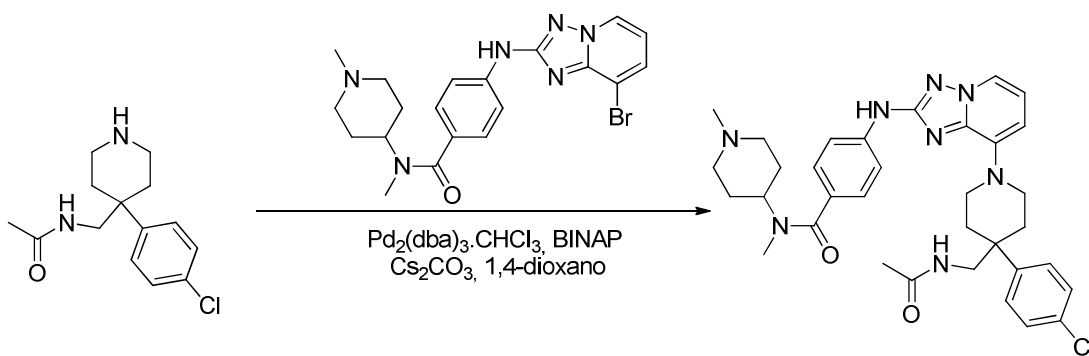
Ejemplo 1r: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-268 en la Tabla I)



Etapa 1. Se añadió anhídrido acético (2,5 g, 24,49 mmol) a una solución de 4-(aminometil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,46 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento contenido en Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51(7), 2147-2157) y DIPEA (3,2 g, 24,8 mmol) en DCM (50 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg, 99 %). TLC: $F_r = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.



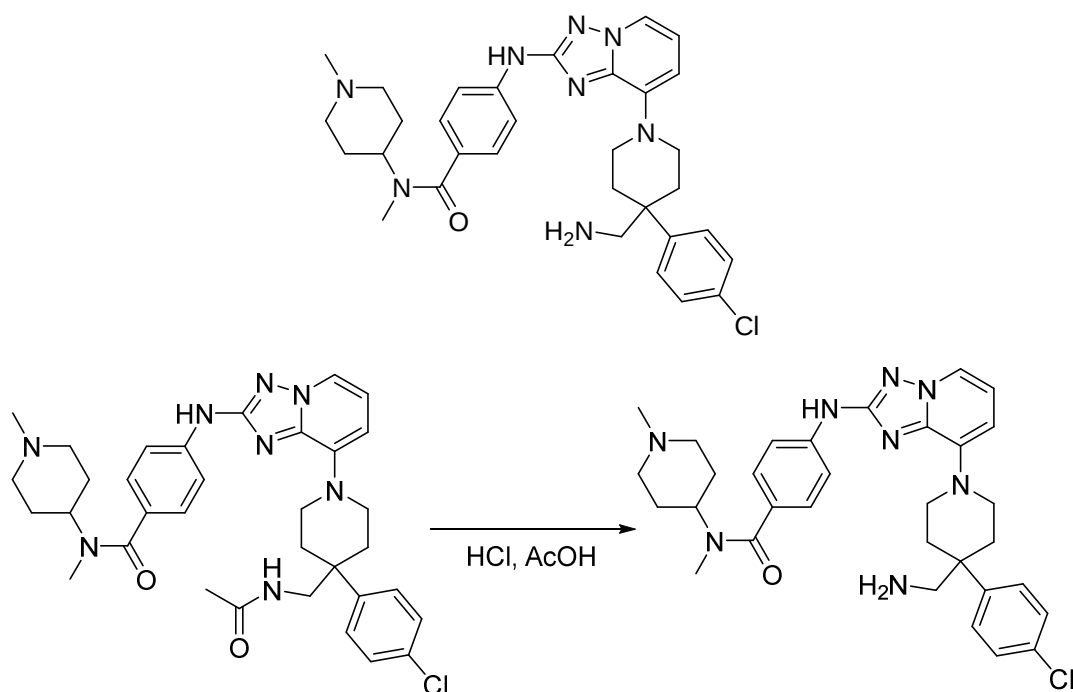
Etapa 2. Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2,45 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en H_2O (5 ml) y se trató con K_2CO_3 sólido (1 g). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de DCM/MeOH (3/1(v/v), 50 ml). El sólido restante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar N-[[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metil]acetamida en forma de un sólido de color blanco (400 mg). TLC: $F_r = 0,3$; DCM/MeOH = 5/1.



Etapa 3. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (420 mg, 0,95 mmol) y N-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metilacetamida (266 mg, 1,00 mmol), siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (3/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-

(acetamidometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (450 mg). Un tercio del producto en bruto anterior (150 mg) se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 40 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm, para proporcionar 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino (37,4 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,87 - 3,84 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 3,03 - 3,00 (a, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,42 - 2,10 (m, 8H), 2,06 - 1,90 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (a, 2H); CLEM (Método 6) T_R = 2,51 min, *m/z* = 629,4 [M+H]⁺.

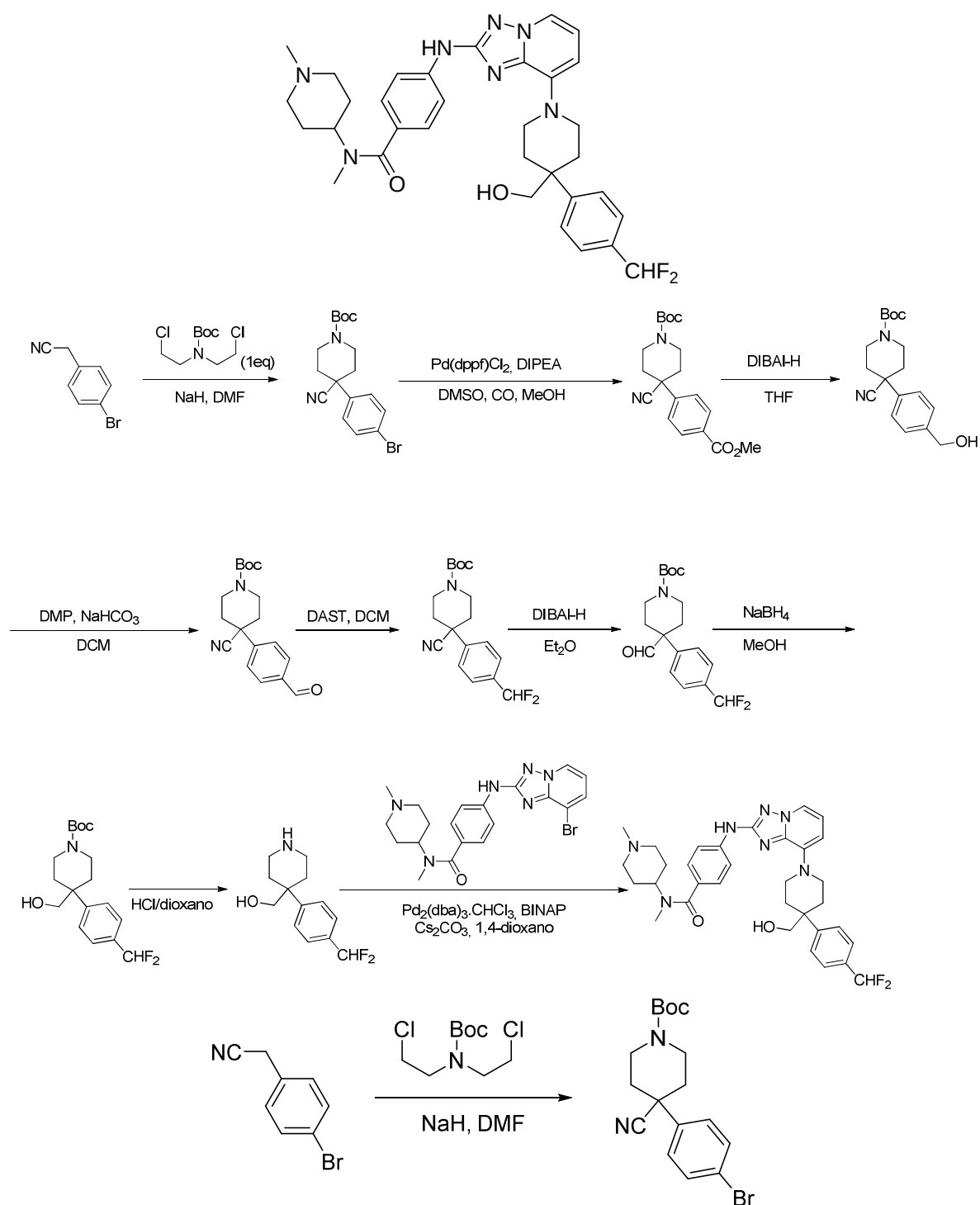
Ejemplo 1s: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-265 en la Tabla I)



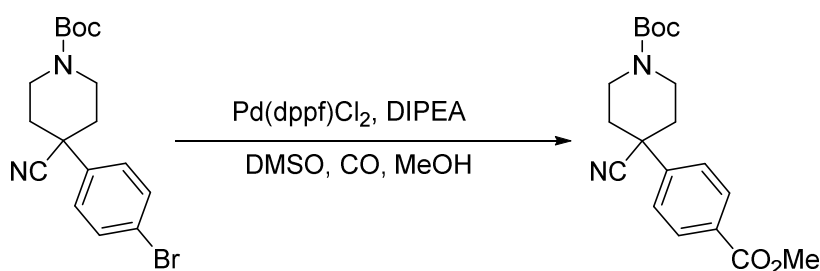
Una solución de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(acetamidometil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida (200 mg, 0,32 mmol) en una solución acuosa 12 N de HCl (8 ml) y AcOH (2 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió DIPEA (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con HCOOH 10 mmol y MeCN (MeCN del 10 % al 55 % durante 9 min); Detección, UV 254 nm para proporcionar

4,1 mg de 4-([8-[4-(aminometil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; sal de ácido fórmico, en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8,60 - 8,50 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,90 - 2,35 (m, 7H), 2,30 - 1,80 (m, 7H); CLEM (Método 6): $T_R = 1,75$ min, $m/z = 587,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

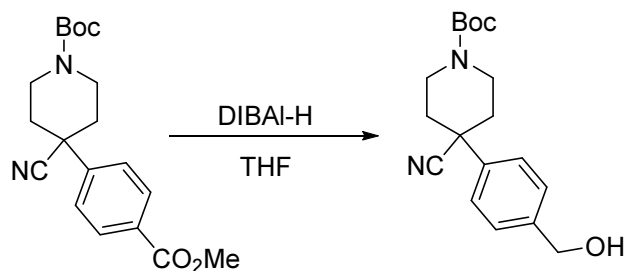
Ejemplo 1t: 4-[(8-[4-[4-(difluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-267 en la Tabla I)



Etapa 1. Se añadió en porciones hidruro de sodio (4,00 g, 166 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (8 g, 40,8 mmol) y N,N-bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (10,0 g, 41,3 mmol) en DMF (100 ml). Cuando se completó la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 65 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en hielo picado (200 g) y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/4) para dar 4-(4-bromofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanquecino (6,00 g, 40 %). TLC: $F_r = 0,3$; acetato de etilo/éter de petróleo = 1/4.

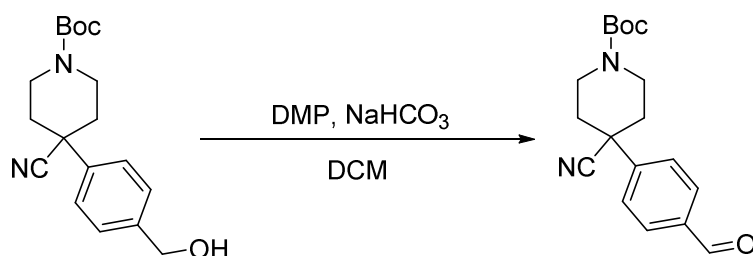


Etapa 2. En un reactor de tanque de presión de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 4-(4-bromofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 13,69 mmol), DIPEA (5 g, 38,69 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (1,00 g, 1,37 mmol), DMSO (2,2 g, 28,16 mmol) y MeOH (150 ml) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 20 h a una presión de 10 atm de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10 a 1/4) para proporcionar 4-ciano-4-[4-(metoxycarbonil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanquecino (3,5 g, 74 %). TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.

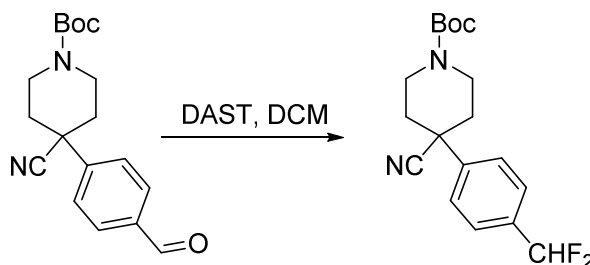


Etapa 3. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en hexanos, 20 ml, 20 mmol) a una solución de 4-ciano-4-[4-(metoxycarbonil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 10,2 mmol) y THF (100 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se inactivó mediante la adición de agua (3 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/4 a

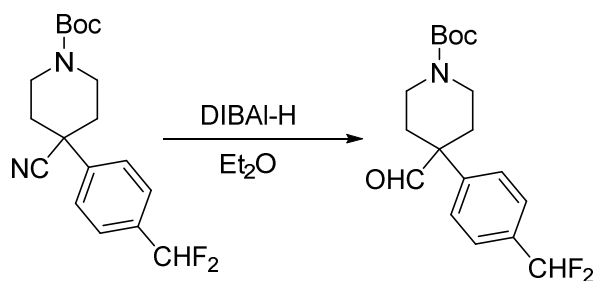
4/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-ciano-4-[4-(hidroximetil)-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (3,00 g, 93 %). TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/1.



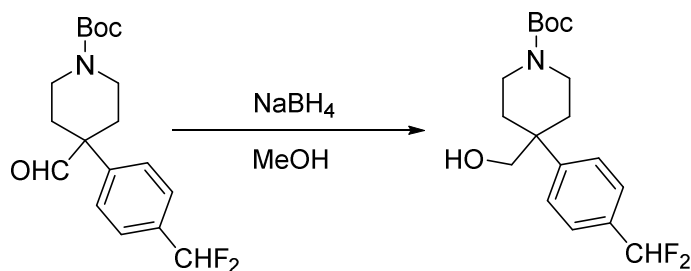
Etapa 4. Una mezcla de 4-ciano-4-[4-(hidroximetil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 9,48 mmol), bicarbonato sódico (800 mg, 9,52 mmol) y DMP (4 g, 9,43 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/4). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-ciano-4-(4-formilfenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (2,3 g, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 10,04 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,48 - 4,19 (m, 2H), 3,34 - 3,10 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).



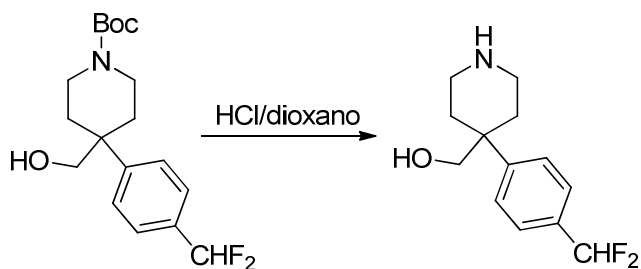
Etapa 5. Se añadió DAST (2,0 ml, 12,4 mmol) a una solución de 4-ciano-4-(4-formilfenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 7,95 mmol) en DCM (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/10) para proporcionar 4-ciano-4-[4-(difluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (1,20 g, 45 %). TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.



Etapa 6. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en hexanos, 3 ml, 3 mmol) a una solución de 4-ciano-4-[4-(difluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,49 mmol) en éter dietílico (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de agua (1 ml). El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-(difluorometil)fenil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto en forma de un sólido incoloro (340 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. TLC: $F_r = 0,5$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.

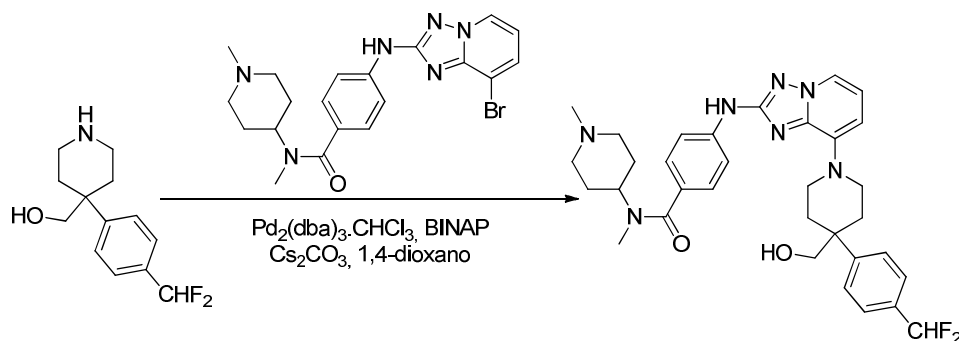


Etapa 7. Se añadió NaBH_4 (38 mg, 1,00 mmol) a una solución de 4-[4-(difluorometil)fenil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (340 mg, 1,00 mmol) en MeOH (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano en un gradiente de EtOAc (1/4 a 4/1). Las fracciones adecuadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 4-[4-(difluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (150 mg, 44 %). TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



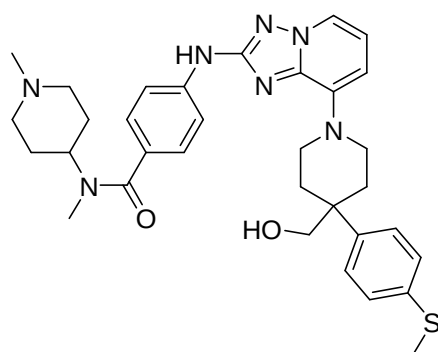
Etapa 8. Una mezcla de 4-[4-(difluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,44 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

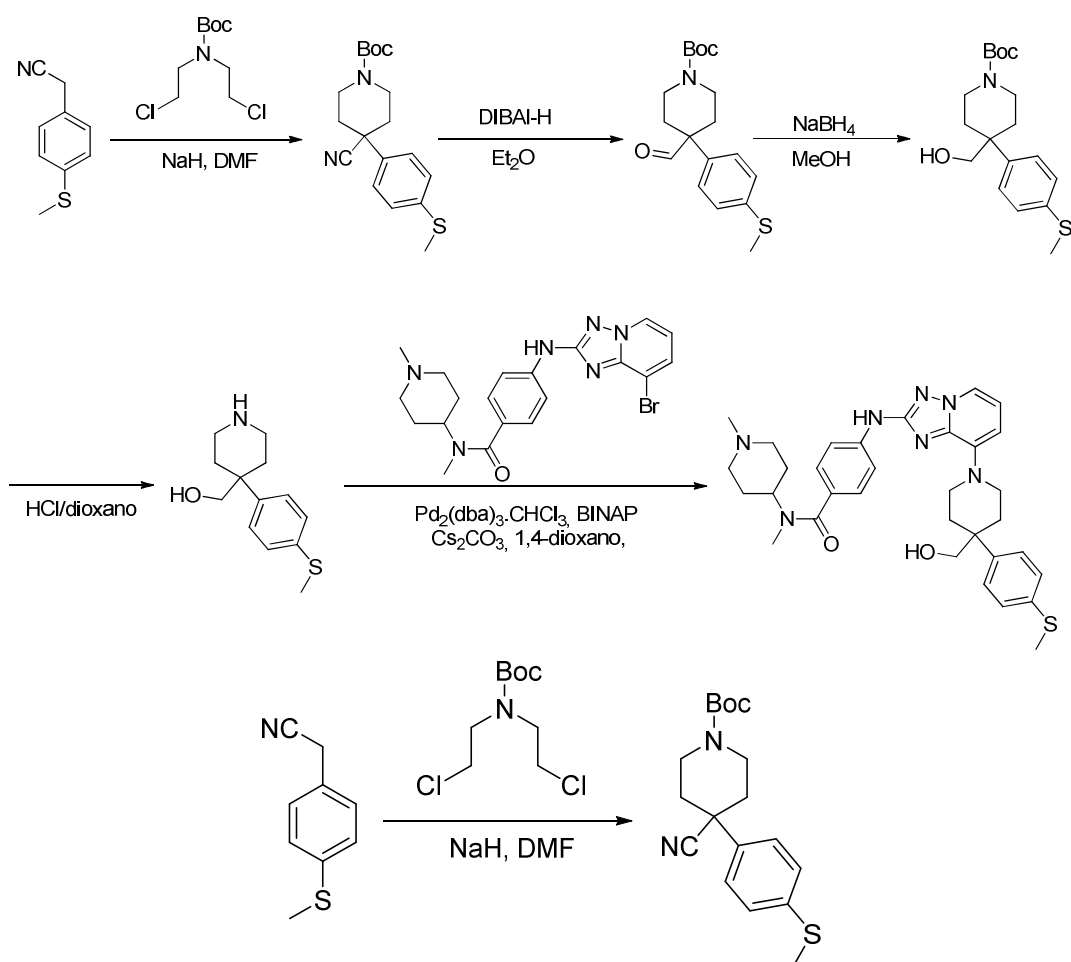
resultante se concentró al vacío para proporcionar [4-[4-(difluorometil)fenil]piperidin-4-il]metanol en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (90 mg) en forma de la sal clorhidrato. TLC: $F_r = 0,4$; DCM/MeOH = 5/1.



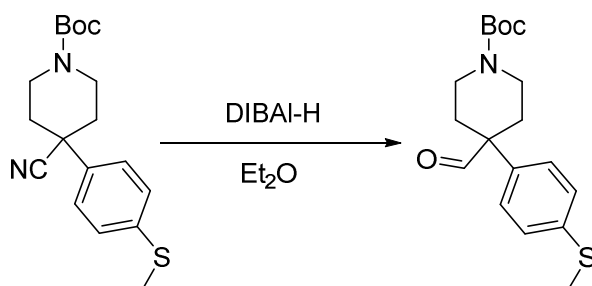
Etapa 9. Se acoplaron 4-[(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; sal clorhidrato (200 mg, 0,45 mmol) y 4-[4-(difluorometil)fenil]piperidin-4-ilmetanol (110 mg, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (3/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 40 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm para proporcionar 4-[(8-[4-[4-(difluorometil)fenil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino (37 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,87 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 4H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 - 6,83 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,87 - 3,83 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 5H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 5H), 1,81 - 1,50 (m, 7H); CLEM (Método 10) *T_R* = 1,52 min, *m/z* = 604.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1u: 4-[(8-[4-(hidroximetil)-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-251 en la Tabla I)



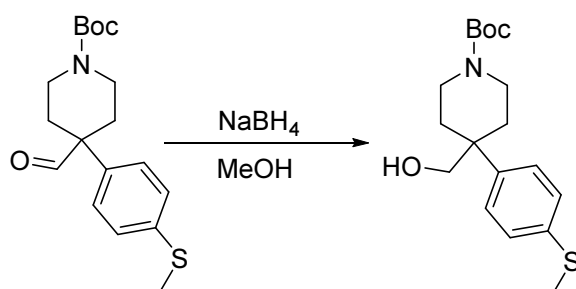


Etapa 1. Se añadió en porciones hidruro de sodio (370 mg, 15,42 mmol) a una mezcla de 2-[4-(metilsulfanil)fenil]acetonitrilo (500 mg, 3,06 mmol) y N,N-bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (890 mg, 3,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C y después se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se añadió EtOAc (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/5) para proporcionar 570 mg (56 %) de 4-ciano-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: F_r = 0,3; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.

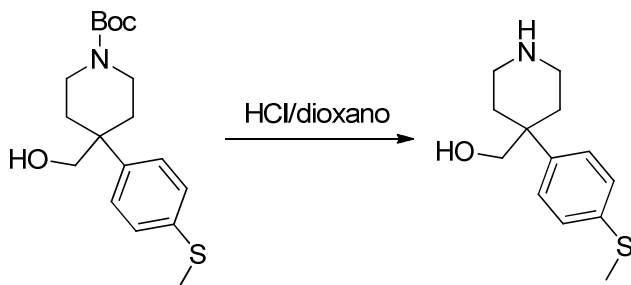


Etapa 2. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en hexanos, 3,4 ml, 3,4 mmol) a una solución de 4-ciano-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-

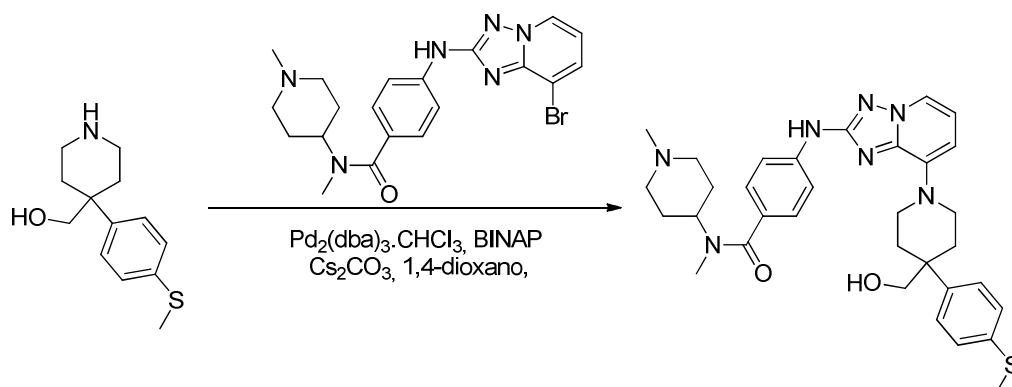
carboxilato de terc-butilo (570 mg, 1,71 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se inactivó mediante la adición de agua (1 ml), ácido cítrico (0,5 g) y celite (5 g). El sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 300 mg de 4-formil-4-[4-(metilsulfanil)-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,2$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.



Etapa 3. Se añadió NaBH₄ (68 mg, 1,80 mmol) a una solución de 4-formil-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,89 mmol) en MeOH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/4 a 1/1) para proporcionar 150 mg (50 %) de 4-(hidroximetil)-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/1.

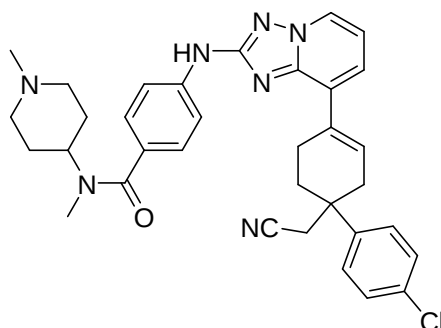


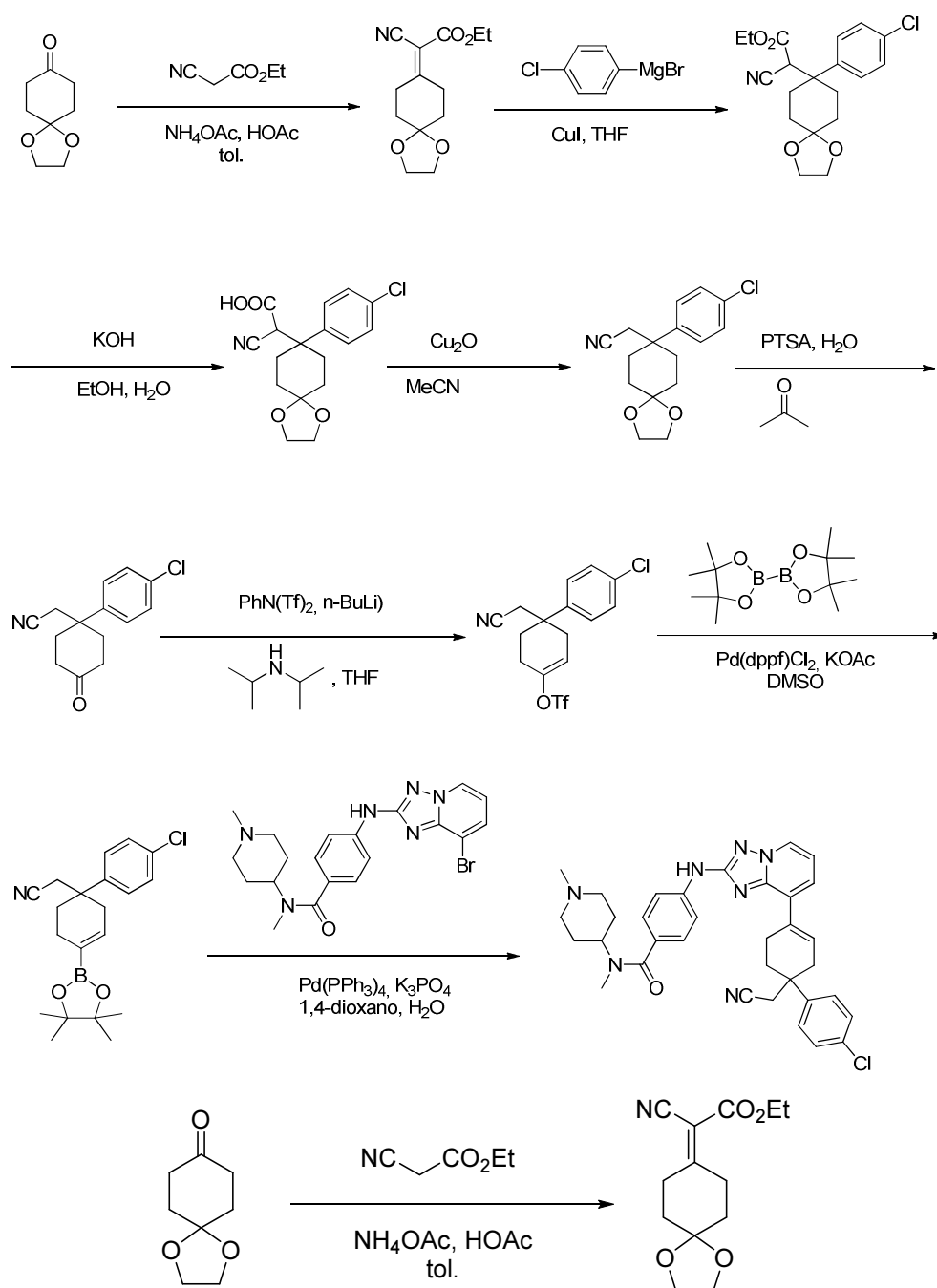
Etapa 4. Una mezcla de 4-(hidroximetil)-4-[4-(metilsulfanil)-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,44 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se añadió H₂O (10 ml) y el pH de la solución se ajustó a 9 mediante la adición de carbonato potásico sólido. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió con una mezcla de DCM/MeOH (5/1(v/v), 30 ml). El sólido restante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 200 mg (en bruto) de [4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-4-il]metanol en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (Método 7) $T_R = 1,08$ min, $m/z = 238,1$ [M+H]⁺.



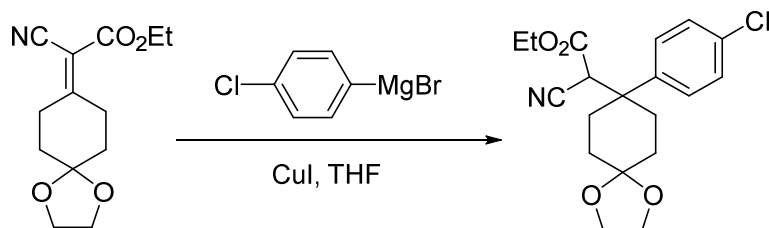
Etapa 5. Se acoplaron 4-[4-(metilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ilmetanol (170 mg, 0,72 mmol) y 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (317 mg, 0,72 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/2). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con NH_4HCO_3 10 mmol y MeCN (MeCN del 15 % hasta el 55 % durante 11 min); Detección, UV 254 nm, para proporcionar 31,8 mg (7 %) de 4-([8-[4-(hidroximetil)-4-[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,86 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,88 - 3,85 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,96 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,25 - 2,01 (m, 7H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 1,62 - 1,49 (m, 3H). CLEM (Método 10) $T_R = 1,85$ min, $m/z = 600,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1v: 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)ciclohex-1-en-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-294 en la Tabla I)

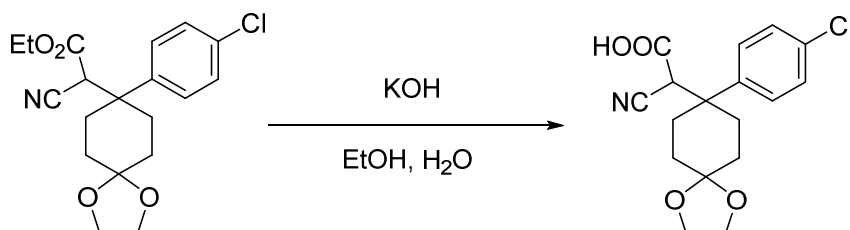




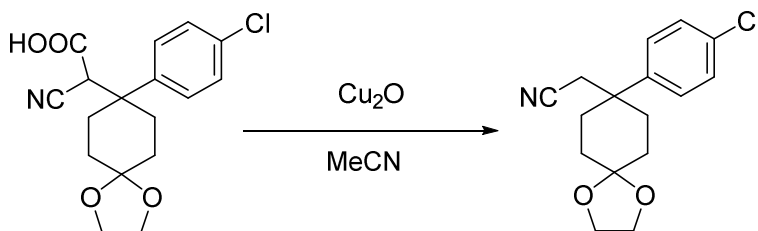
Etapa 1. Una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10 g, 64,0 mmol), 2-cianoacetato de etilo (7,24 g, 64,0 mmol), NH_4OAc (4,94 g, 64,1 mmol) y ácido acético (20 ml, 349 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con H_2O (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/10 a 1/5) para proporcionar 10 g (57 %) de 2-ciano-2-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilideno]acetato de etilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: $R_f = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



Etapa 2. Una solución de bromo(4-clorofenil)magnesio (1 M en THF, 12 ml, 12 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de 2-ciano-2-[1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno]acetato de etilo (1,00 g, 3,98 mmol) y CuI (230 mg, 1,21 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, se inactivó mediante la adición de 10 ml de etanol y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/10 a 1/5) para proporcionar 1,2 g (70 %) de 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il]-2-cianoacetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,3$; $\text{EtOAc}/\text{éter de petróleo} = 1/2$.

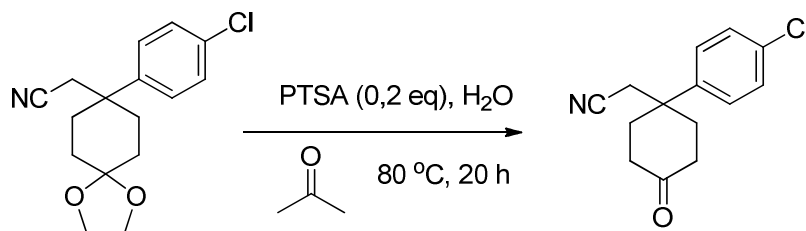


Etapa 3. Una solución de KOH (1,2 g, 21,39 mmol) en agua (10 ml) se añadió en porciones a una solución de 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il]-2-cianoacetato de etilo (1,2 g, 3,30 mmol) en etanol (10 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en H_2O (20 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 6 N y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se trituró con DCM y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1 g de ácido 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il]-2-cianoacético en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,3$; $\text{DCM}/\text{MeOH} = 5/1$.

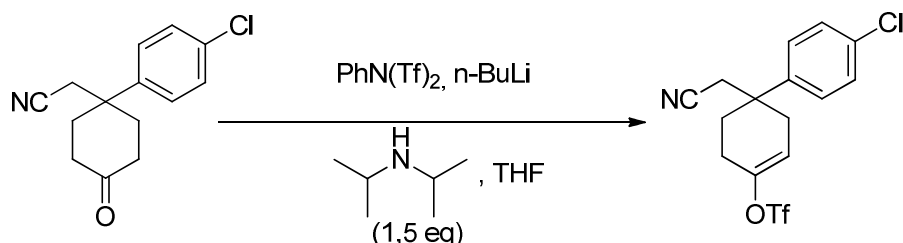


Etapa 4. Una mezcla de ácido 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il]-2-cianoacético (1 g, 2,98 mmol) y Cu_2O (480 mg, 3,35 mmol) en MeCN (30 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 85 °C

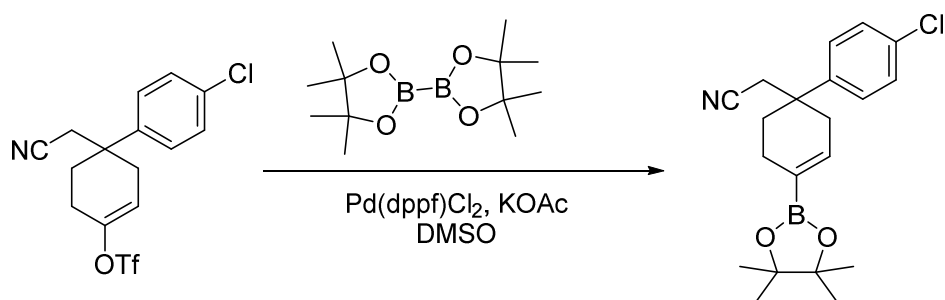
durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 600 mg (62 %) de 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il]acetronitrilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,3$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



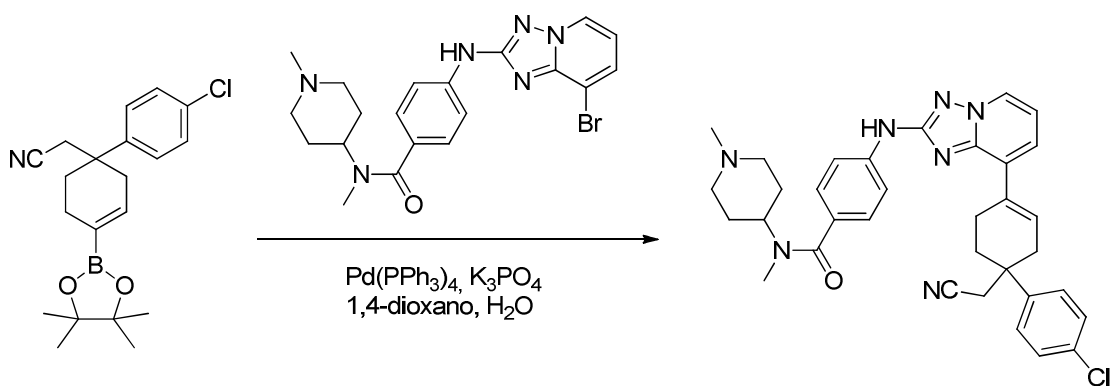
Etapa 5. Una mezcla de 2-[8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il]acetronitrilo (600 mg, 2,06 mmol) y PTSA (71 mg, 0,41 mmol) en propan-2-ona (20 ml) y agua (5 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se evaporó y el residuo resultante se purificó con gel de sílice eluyendo con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/5 a 1/2) para dar 400 mg (72 %) de 2-[1-(4-clorofenil)-4-oxociclohexil]acetronitrilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: $F_r = 0,2$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



Etapa 6. Una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,6 ml, 1,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (190 mg, 1,88 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 0,5 h y después se añadió una solución de 2-[1-(4-clorofenil)-4-oxociclohexil]acetronitrilo (300 mg, 1,21 mmol) en una cantidad mínima de THF. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 0,5 h antes de la adición de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometano)sulfonilmetano-sulfonamida (520 mg, 1,46 mmol). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -70 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo en un gradiente de EtOAc (1/10 a 1/5) para proporcionar 130 mg (20 %) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)ciclohex-1-en-1-ilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



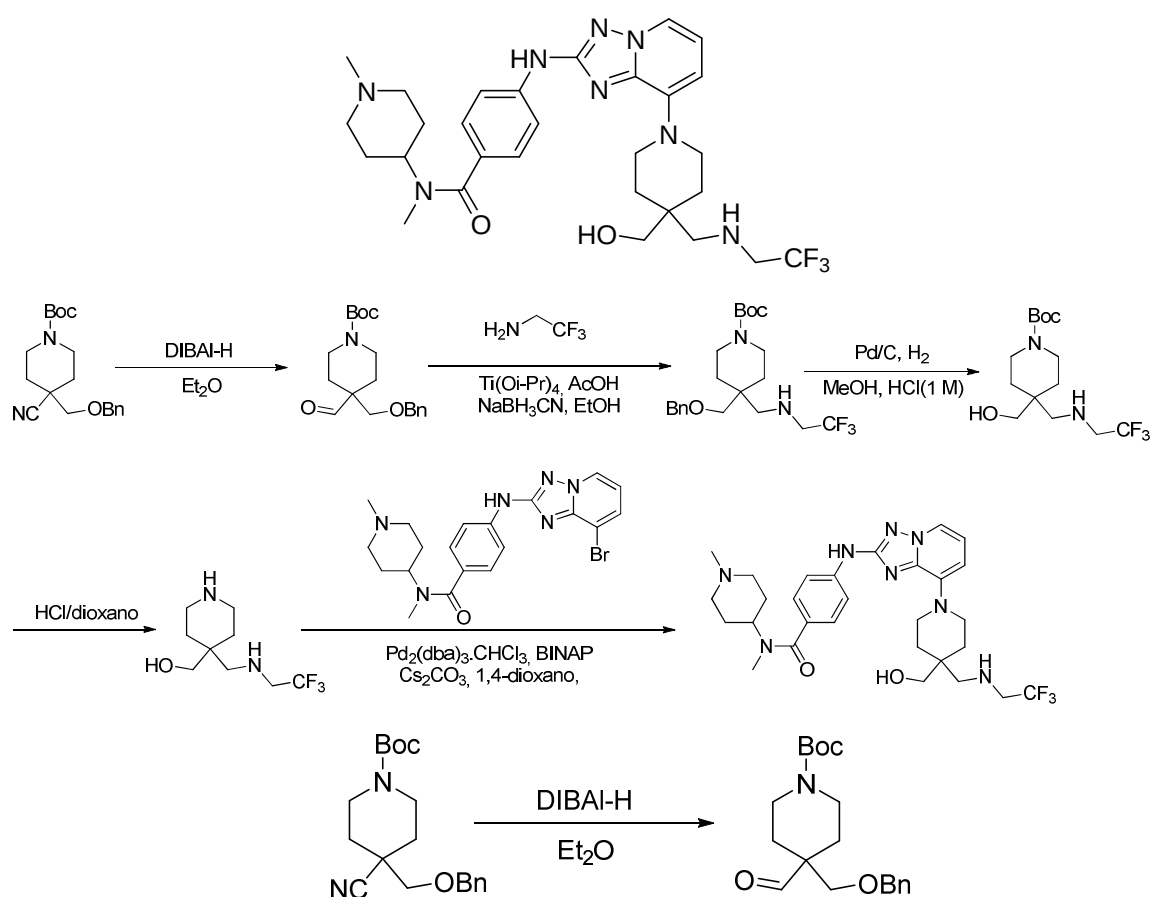
Etapa 7. Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)ciclohex-1-en-1-ilo (130 mg, 0,34 mmol), KOAc (100 mg, 1,02 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (105 mg, 0,41 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0,08 mmol, 0,20 equiv) en DMSO (10 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (3 x 20 ml). La fase orgánica se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 2-[1-(4-clorofenil)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]acetonitrilo (100 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: F_r = 0,6; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



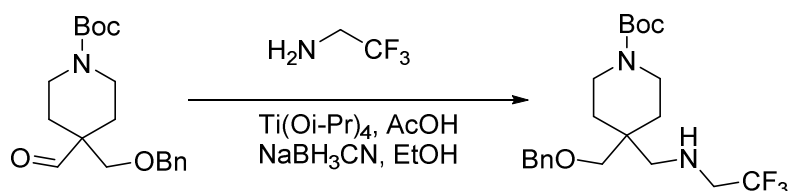
Etapa 8. Una mezcla de 2-[1-(4-clorofenil)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]acetonitrilo (150 mg, 0,42 mmol), 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (190 mg, 0,43 mmol), K₃PO₄ (270 mg, 1,27 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se desgasificó y se cargó de nuevo con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 13 % aumentando a MeCN/H₂O = 45 % durante 11 min; Detección, UV 254 nm, para proporcionar 61,4 mg (24 %) de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(cianometil)ciclohex-1-en-1-il]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en

forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 9,0$ Hz, 4H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,07 - 2,82 (m, 8H), 2,74 - 2,56 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 6H), 1,80 (s, 4H), 1,59 - 1,56 (m, 2H); CLEM (Método 8) $T_R = 1,78$ min, $m/z = 594,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

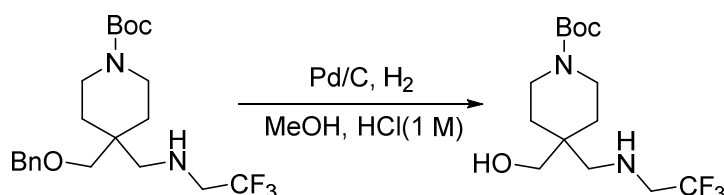
Ejemplo 1w: 4-([8-[4-(hidroximetil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-266 en la Tabla I)



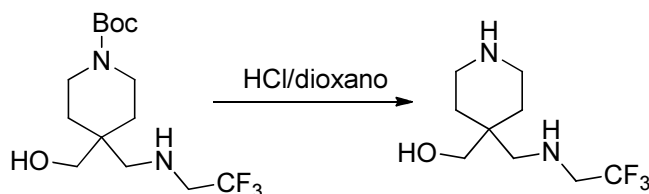
Etapas 1. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en hexano, 30 ml, 30 mmol) a una solución de 4-[(benciloxi)metil]-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 12,11 mmol) en éter dietílico (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/2) para proporcionar 4-[(benciloxi)metil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, 32 %). TLC: $F_R = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



Etapa 2. Una mezcla de 4-[(benciloxi)metil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,00 mmol), 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (1,5 g, 15,14 mmol), y tetraquis(propan-2-iloxi)titanio (850 mg, 2,99 mmol) en etanol (30 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 2 h. Se añadió AcOH (0,1 ml, 1,75 mmol), seguido de NaBH₃CN (370 mg, 5,89 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 2 h más y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/10) para proporcionar 4-[(benciloxi)metil]-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (310 mg, 25 %). TLC: $F_r = 0,5$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.

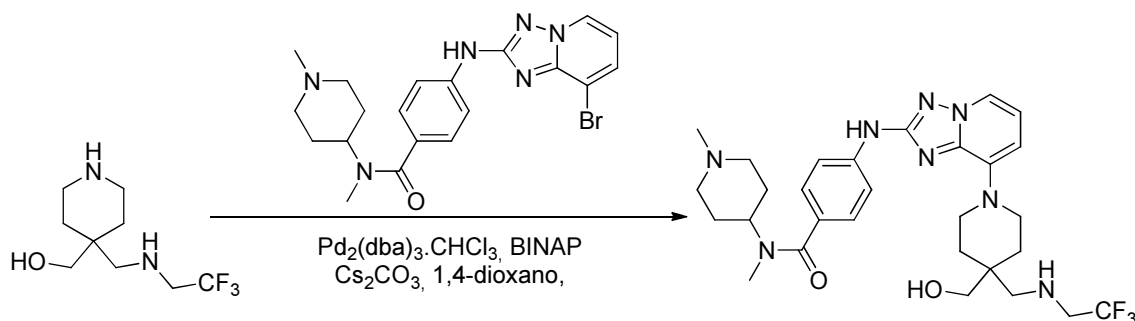


Etapa 3. Una mezcla de 4-[(benciloxi)metil]-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,72 mmol) y Pd al 10 %/C (50 mg) en MeOH (20 ml) y una solución acuosa 6 N de HCl (1 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 20 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (1/3) para proporcionar 4-(hidroximetil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (120 mg, 51 %). CLEM (Método 12) $T_R = 0,66$ min, $m/z = 327,0$ $[M+H]^+$.



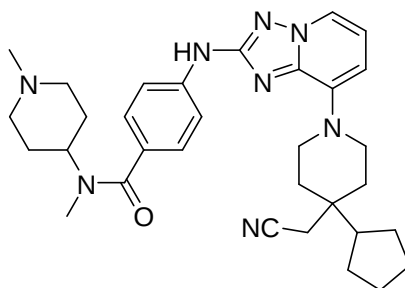
Etapa 4. Una solución de 4-(hidroximetil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,37 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se evaporó, se añadió H₂O (1 ml), seguido de K₂CO₃ sólido (0,5 g). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió

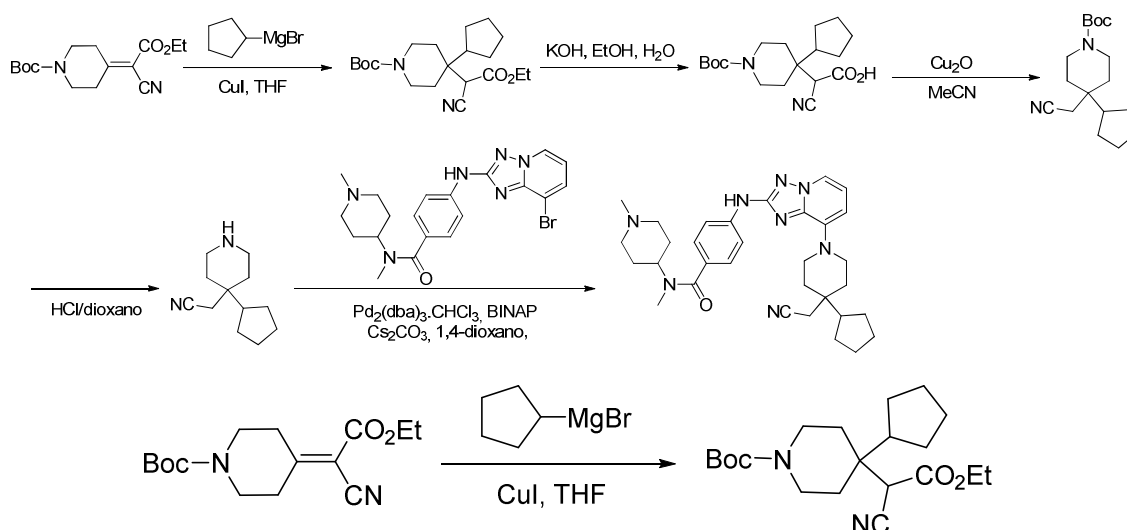
con una mezcla de DCM/MeOH (3/1(v/v), 30 ml) y el sólido restante se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[[[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]metil]piperidin-4-il]metanol en forma de un sólido incoloro (65 mg). TLC: $F_r = 0,2$; DCM/MeOH = 4/1.



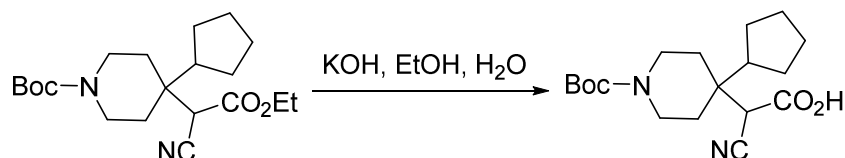
Etapa 5. Se acoplaron 4-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-metil]piperidin-4-il]metanol (55 mg, 0,24 mmol) y 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (100 mg, 0,23 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. ultrarrápida usando las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN/H₂O = 15 % aumentando a MeCN/H₂O = 40 % durante 20 min; Detección, UV 254 nm, para proporcionar 4-[[[8-[4-(hidroximetil)-4-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino (12,2 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,86 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 6H), 3,31 - 3,23 (m, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 5H), 2,70 - 2,65 (m, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 3H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 1,64 - 1,50 (m, 6H); CLEM (Método 7) $T_R = 1,21$ min, $m/z = 589,4$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1x: 4-[[[8-[4-(cianometil)-4-ciclopentilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-257 en la Tabla I)

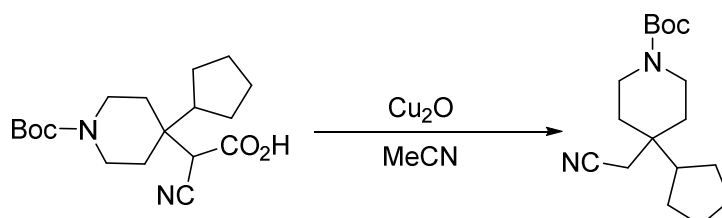




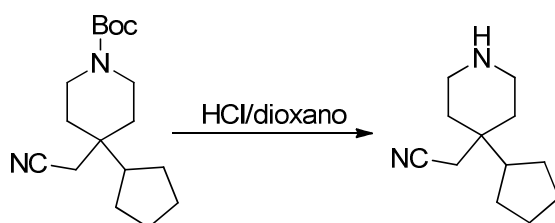
Etapla 1. Una solución de bromo(ciclopentil)magnesio (1 M en THF, 20 ml, 115.4 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 1e, etapa 2, 2 g, 6,79 mmol) y CuI (380 mg, 2,00 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de etanol (10 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 1,7 g (69 %) de 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-ciclopentilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/4.



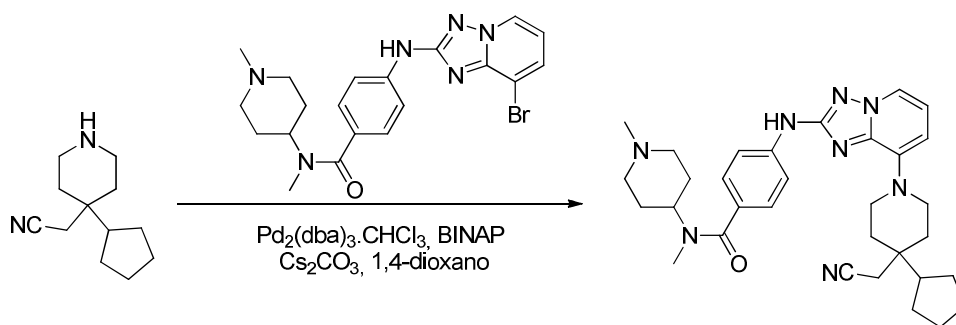
Etapla 2. Una mezcla de hidróxido potásico (2,0 g, 35,65 mmol) y 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-ciclopentilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,66 mmol) en etanol (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a la mitad del volumen y se lavó con éter (3 x 30 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 6 mediante la adición de una solución acuosa 6 N de HCl y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se trituroó con una mezcla de DCM y MeOH (5/1(v/v), 50 ml) y el sólido restante se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para proporcionar 1,3 g (83 %) de ácido 2-[1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-ciclopentilpiperidin-4-il]-2-cianoacético en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,5$; DCM/MeOH = 5/1.



Etapa 3. Una mezcla de ácido 2-[1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-ciclopentilpiperidin-4-il]-2-cianoacético (1,3 g, 3,86 mmol) y Cu_2O (550 mg, 3,84 mmol) en MeCN (30 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 830 mg (73 %) de 4-(cianometil)-4-ciclopentilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. TLC: $F_r = 0,4$; EtOAc/éter de petróleo = 1/2.



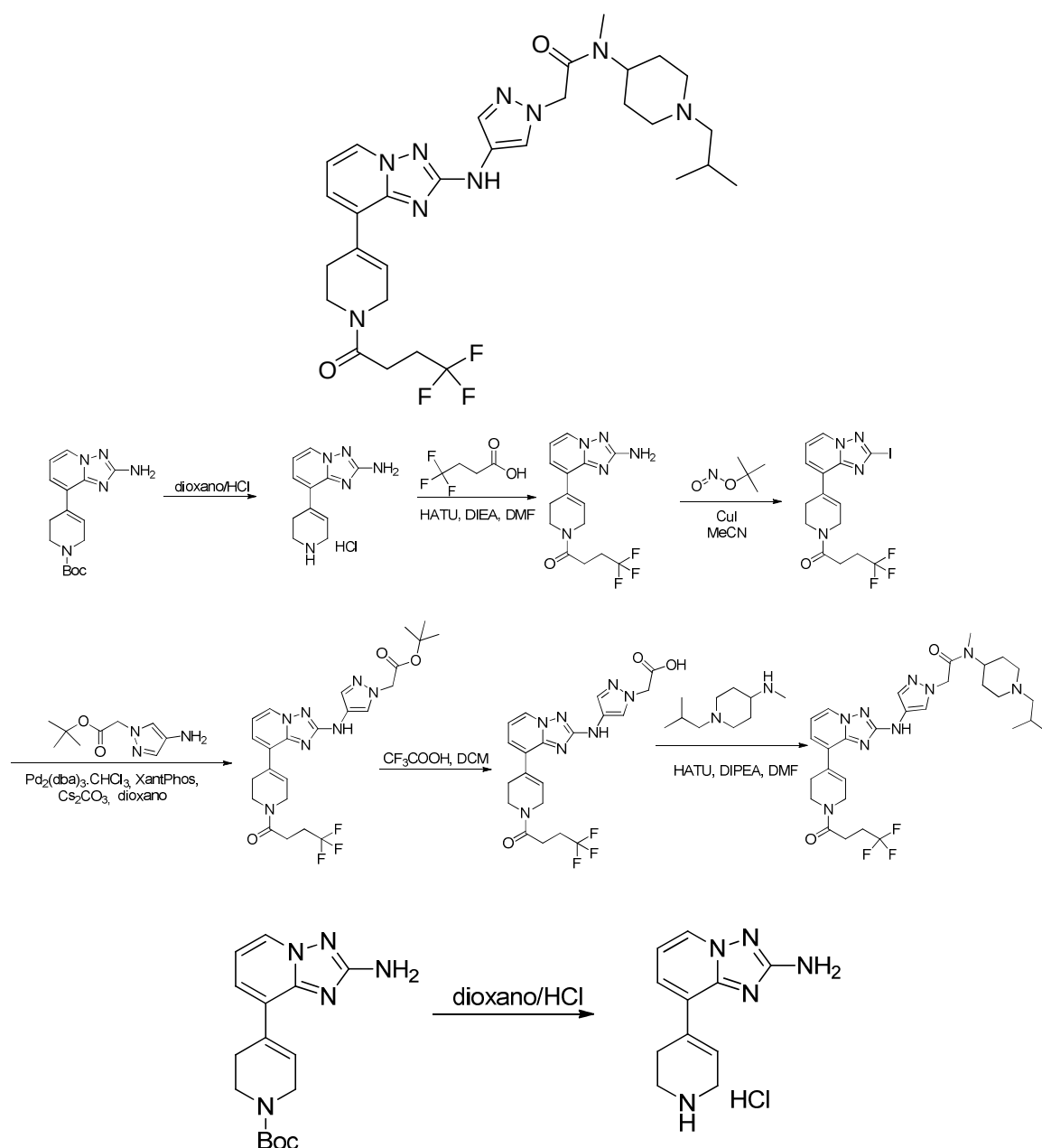
Etapa 4. Una mezcla de 4-(cianometil)-4-ciclopentilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (830 mg, 2,84 mmol) en HCl saturado en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en H_2O (10 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 9 mediante la adición de carbonato potásico sólido. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se trituyó con una mezcla de DCM y MeOH (5/1(v/v), 10 ml). El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 580 mg (en bruto) de 2-(4-ciclopentilpiperidin-4-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: $F_r = 0,3$; DCM/MeOH = 5/1.



Etapa 5. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (200 mg, 0,45 mmol) y 2-(4-ciclopentilpiperidin-4-il)acetonitrilo (173 mg, 0,90 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x

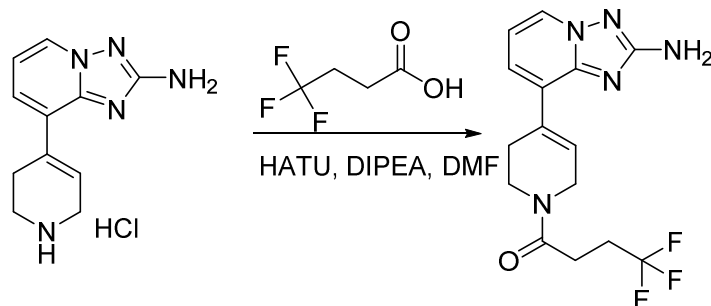
150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con NH_4HCO_3 10 mmol y MeCN (MeCN del 13 % hasta el 55 % durante 12 min); Detección, UV 254 nm, para proporcionar 55,6 mg (22 %) de 4-([8-[4-(cianometil)-4-ciclopentilpiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,85 (s, 1H), 8,34 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 3,84 - 3,82 (m, 2H), 3,18 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 7H), 2,12 (s, 4H), 1,90 - 1,35 (m, 19H); CLEM (Método 10) $T_R = 1,69$ min, $m/z = 555,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1y: N-metil-N-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida (Ejemplo 1-297 en la Tabla I)

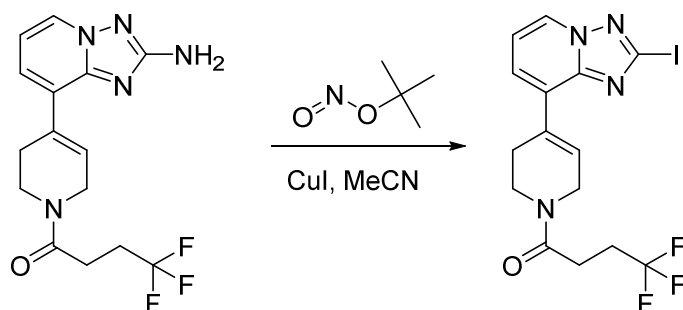


Etapa 1. Una mezcla de 4-[2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (13 g, 41,22 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar 10 g de (en bruto) de la sal clorhidrato de 8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 7) $T_R = 0,49$ min, $m/z = 216,0$ $[M+H]^+$.

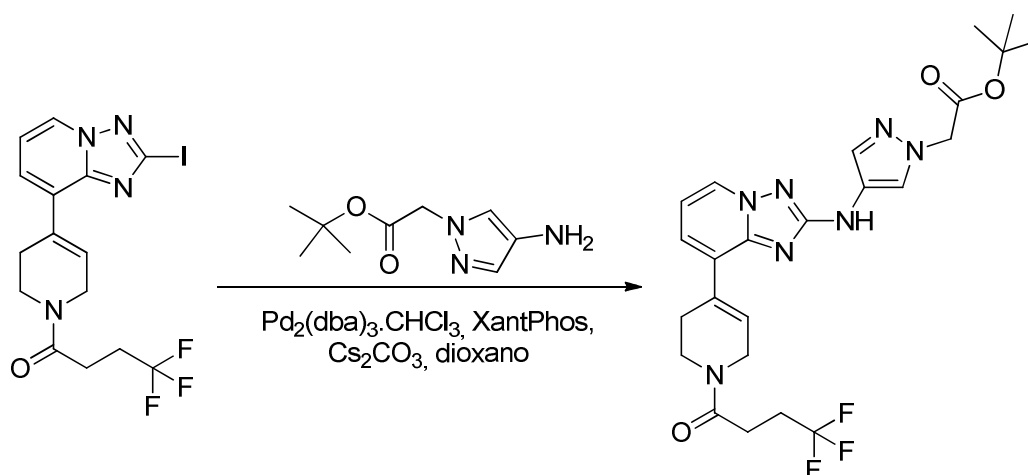


Etapa 2. Una mezcla de clorhidrato de 8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 39,73 mmol), DIPEA (14 g, 108,32 mmol), ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (6 g, 42,23 mmol) y HATU (16 g, 42,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó; se añadieron agua (250 ml) y EtOAc (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 65 %/éter de petróleo. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-(4-[2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (10 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 8) $T_R = 1,18$ min, $m/z = 340,0$ $[M+H]^+$.

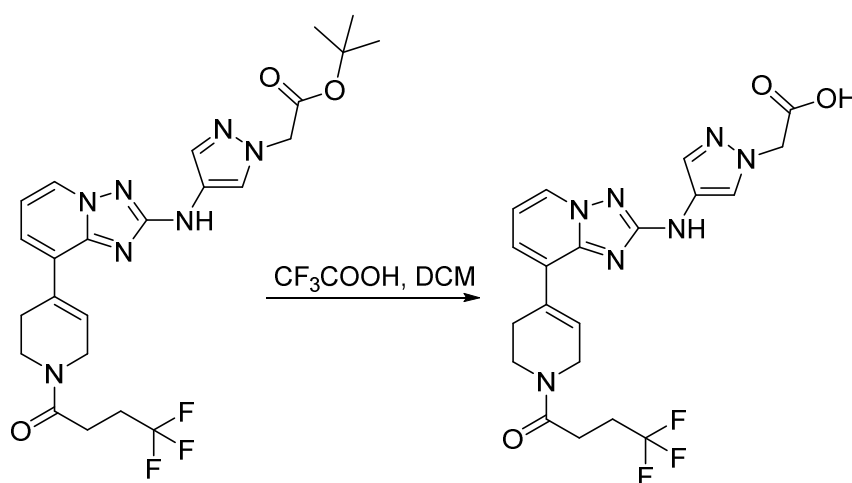


Etapa 3. Se añadió nitrito de terc-butilo (15,20 g, 147,4 mmol) a una solución de 1-(4-[2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (10,0 g, 29,5 mmol) y CuI (11,23 g, 59,0 mmol) en MeCN (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y después se calentó a 55 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (500 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y después

se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (3/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4,4,4-trifluoro-1-(4-[2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butan-1-ona (5,3 g, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (Método 7) $T_R = 1,48$ min, $m/z = 450,9$ $[M+H]^+$.

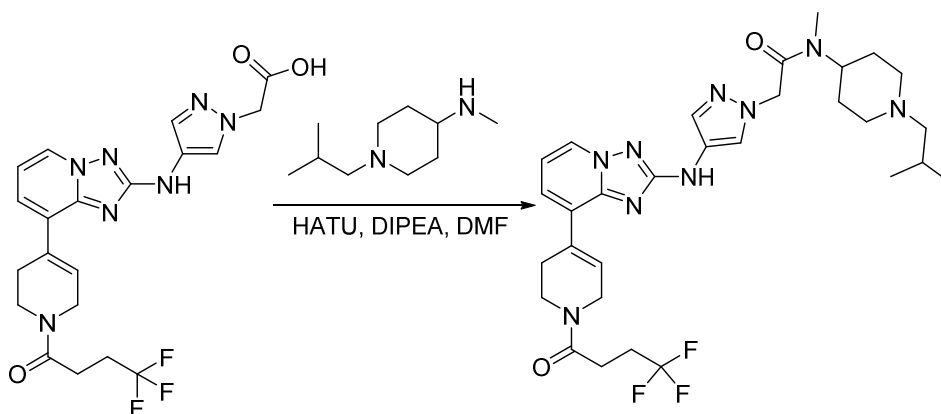


Etapla 4. Una mezcla desgasificada de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo (796 mg, 4,04 mmol), Cs_2CO_3 (2,63 g, 8,07 mmol), 4,4,4-trifluoro-1-(4-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butan-1-ona (2 g, 4,44 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (418 mg, 0,40 mmol) y XantPhos (468 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70 %/éter de petróleo para proporcionar 1,2 g (57 %) de 2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 7) $T_R = 1,46$ min, $m/z = 520,0$ $[M+H]^+$.



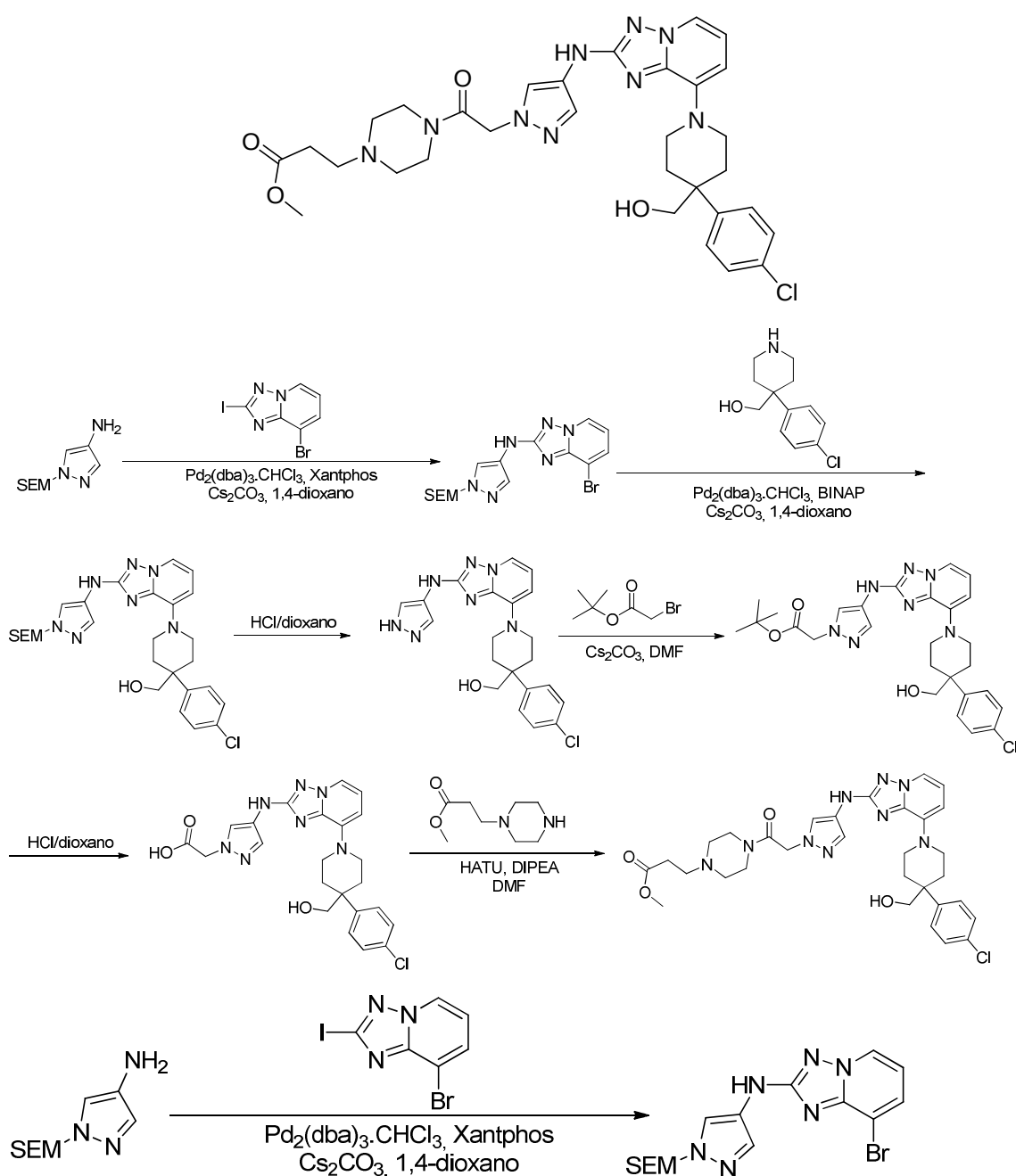
Etapla 5. Una mezcla de 2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo (1,2 g, 2,31 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético (900 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo.

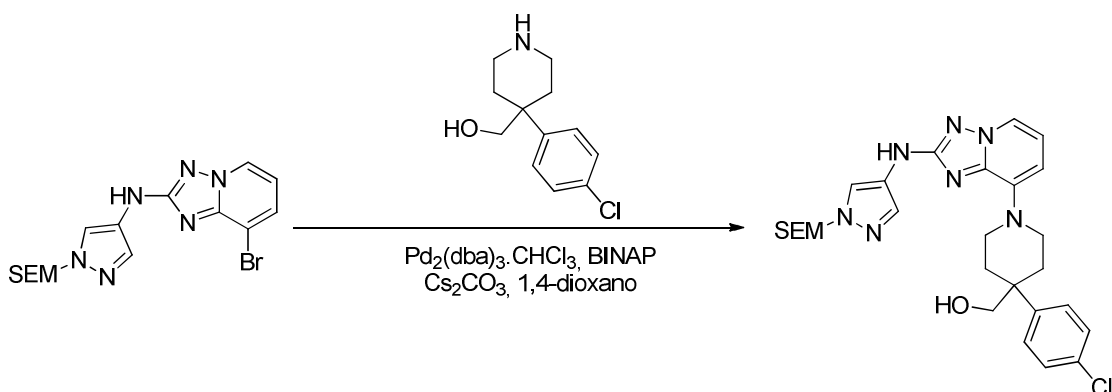


Etapa 6. Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético (200 mg, 0,40 mmol), DIPEA (104 mg, 0,80 mmol), N-metil-1-(2-metilpropil)piperidin-4-amina (88 mg, 0,52 mmol) y HATU (198 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y la fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH (20/1). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 mmol y MeCN (MeCN del 40 % hasta el 55 % durante 10 min, hasta el 95 % durante 1 min, parada al 95,0 % durante 1 min, bajada al 40 % durante 2 min); Detección, UV 254/220 nm, para proporcionar 94,3 mg (38 %) de N-metil-N-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-2-[4-([8-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,31 (s, 1H), 8,59 - 8,58 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 3H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,86 - 2,52 (m, 11H), 2,01 - 1,43 (m, 9H), 0,89 - 0,77 (m, 6H); CLEM (Método 7) $T_R = 1,10$ min, $m/z = 616,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

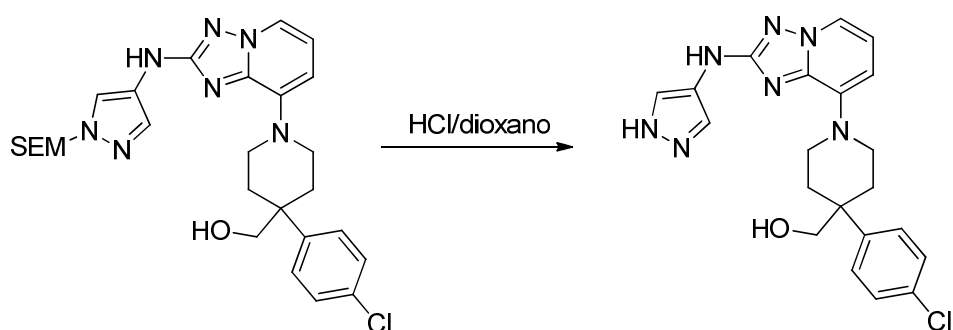
Ejemplo 1z: 3-(4-[2-[4-([8-[4-(4-Clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (Ejemplo 1-290 en la Tabla I)



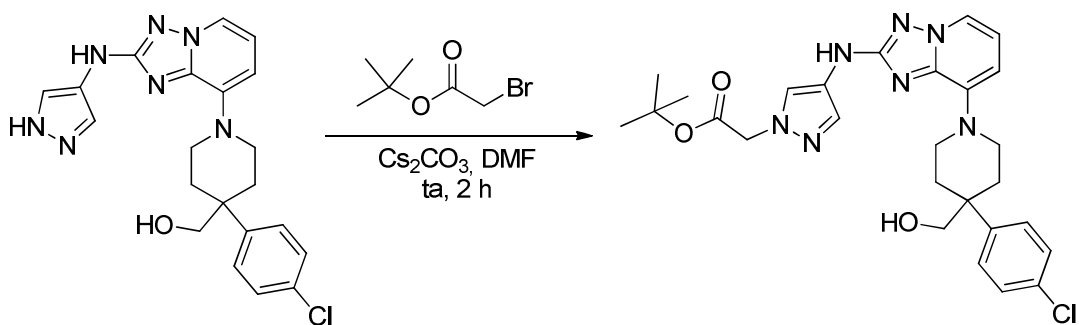
Etapa 1. Un vial para microondas se cargó con 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-amina (630 mg, 2,95 mmol), 8-bromo-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (960 mg, 2,96 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (150 mg, 0,16 mmol), Xantphos (170 mg, 0,29 mmol), Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,83 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). El recipiente se evacuó y se recargó 3 veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 800 mg (66 %) de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-amina en forma de un sólido de color rojo. TLC: $R_f = 0,5$; EtOAc/éter de petróleo = 1/1.



Etapa 2. Se acoplaron N-[8-bromo-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-pirazol-4-amina (400 mg, 0,98 mmol) y [4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]metanol (270 mg, 1,20 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 350 mg (65 %) de [4-(4-clorofenil)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]metanol en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 12) $T_R = 1,12$ min, $m/z = 554,2$ $[M+H]^+$.

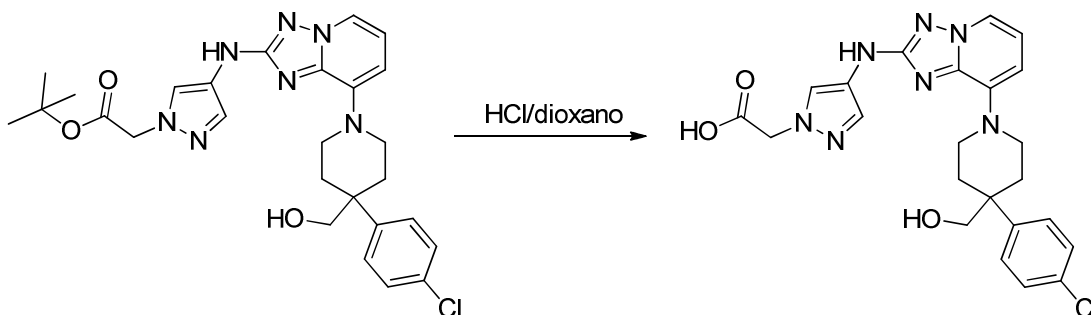


Etapa 3. Una mezcla de [4-(4-clorofenil)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]metanol (650 mg, 1,17 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 500 mg de [4-(4-clorofenil)-1-[2-[(1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]metanol en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (Método 12) $T_R = 0,61$ min, $m/z = 424,0$ $[M+H]^+$.

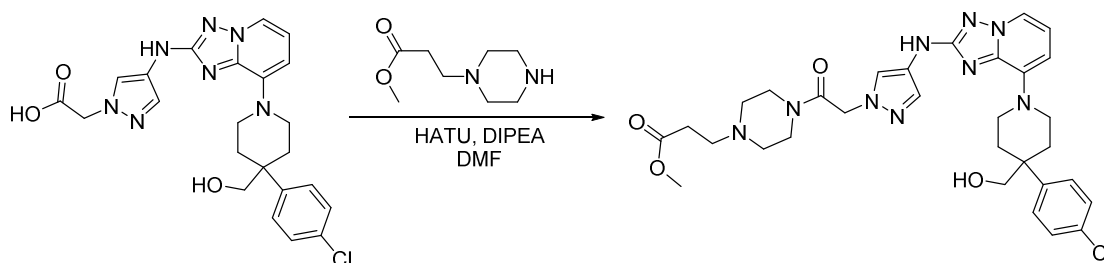


Etapa 4. Una mezcla de [4-(4-clorofenil)-1-[2-[(1H-pirazol-4-il)amino]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-il]metanol (400 mg, 0,94 mmol), Cs_2CO_3 (1,00 g, 3,07 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (190 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (3 x 30 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar 500 mg (98 %) de 2-[4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Método 12) $T_R = 0,98$ min, $m/z = 538,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



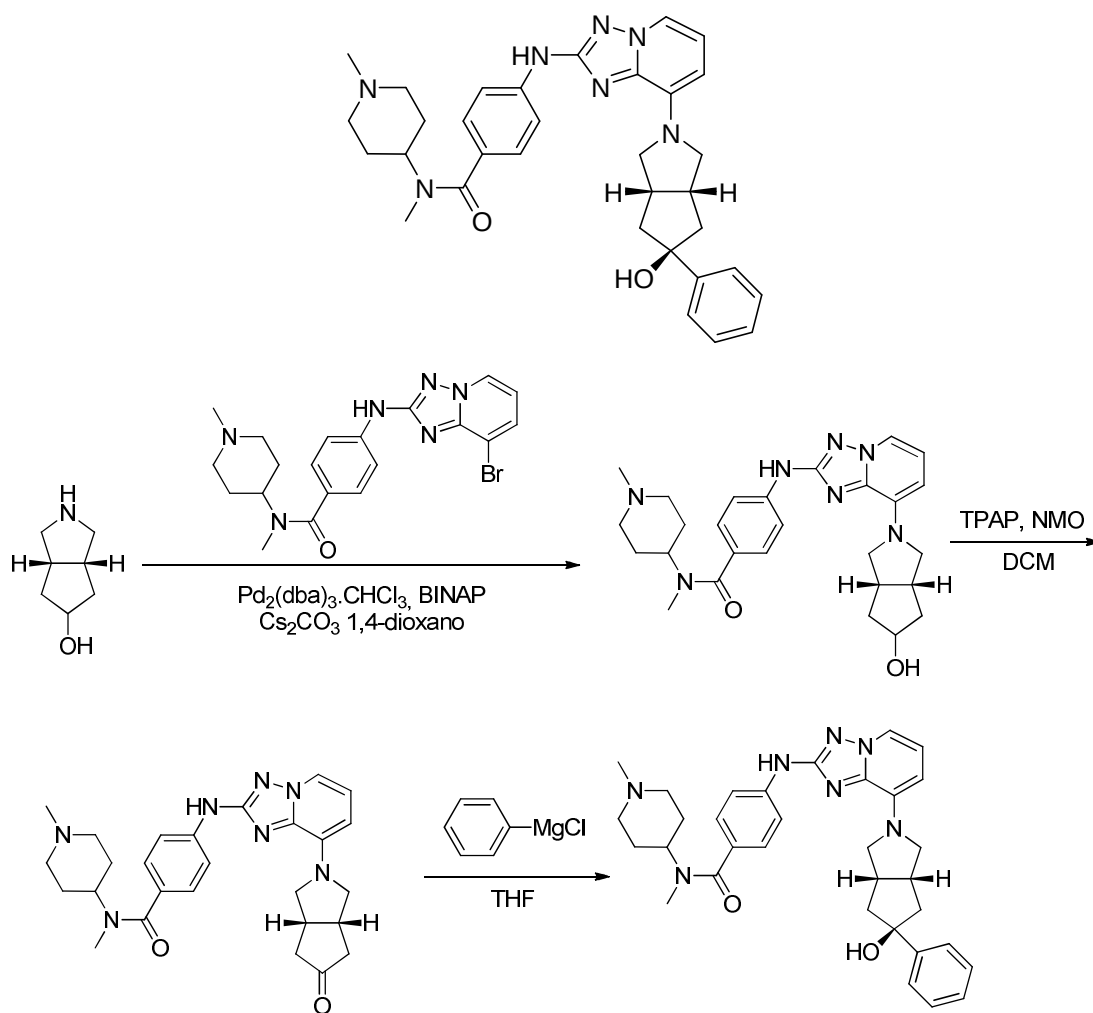
Etapa 5. Una mezcla de 2-[4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo (500 mg, 0,93 mmol) en una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentró al vacío para proporcionar 400 mg de ácido 2-[4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético en forma de un sólido en bruto de color amarillo claro. CLEM (Método 12) $T_R = 0,44$ min, $m/z = 482,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

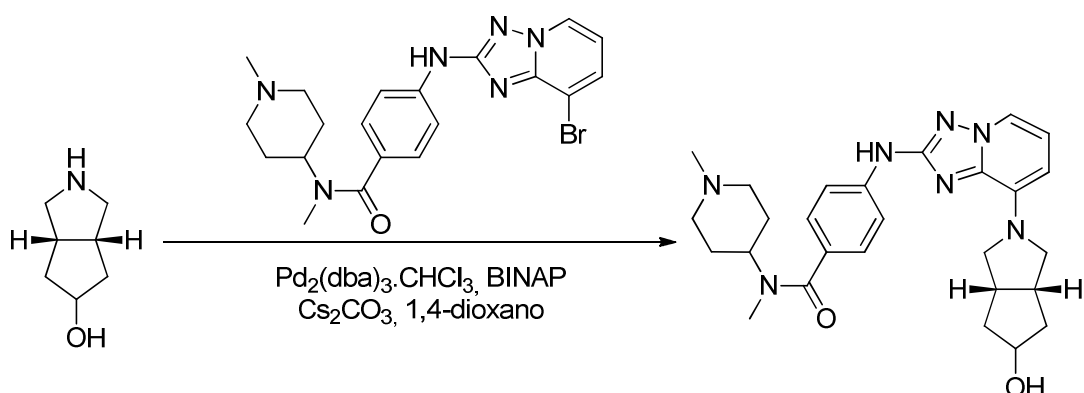


Etapa 6. Una mezcla de ácido 2-[4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético (100 mg, 0,207 mmol), HATU (95 mg, 0,250 mmol), DIPEA (108 mg, 0,836 mmol) y 3-(piperazin-1-il)propanoato de metilo (72 mg, 0,418 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/4). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge

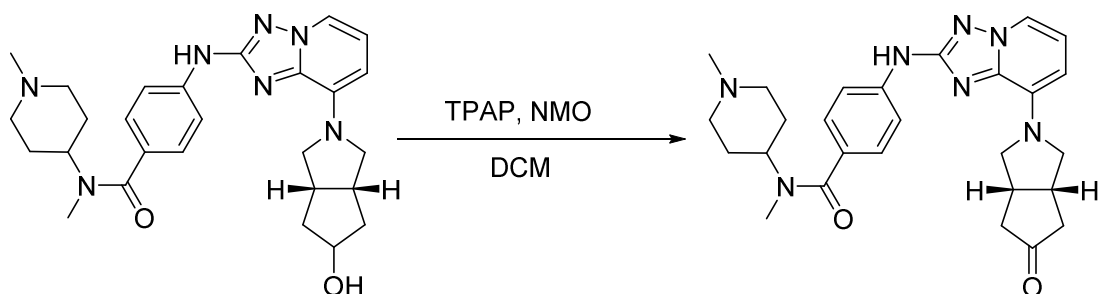
Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con HCOOH 10 mmol y MeCN (MeCN del 10 % hasta el 55 % durante 11 min); Detección, UV 254 nm para proporcionar 10,8 mg (8 %) de etil 3-(4-[2-[4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperazin-1-il)propanoato de metilo; sal de ácido fórmico, en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 5H), 6,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 8H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 4H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H); CLEM (Método 6) T_R = 2,59 min, m/z = 636,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1aa: 4-([8-[(3aR,5R,6aS)-5-hidroxi-5-fenil-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-292 en la Tabla I)

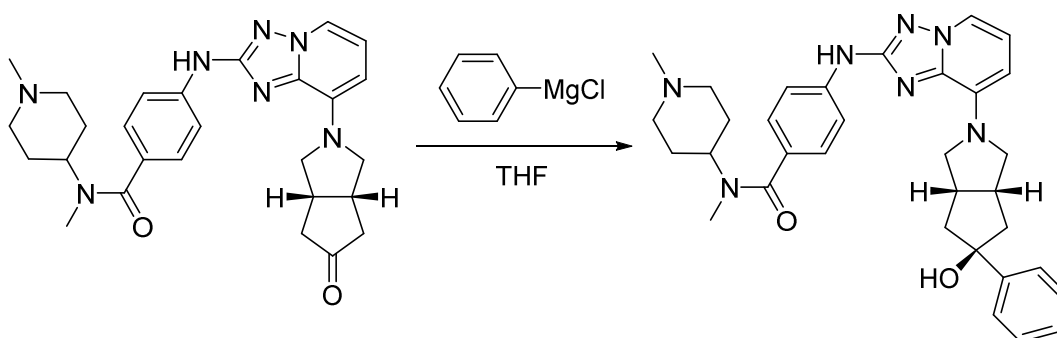




Etapa 1. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (200 mg, 0,45 mmol) y octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ol (86 mg, 0,68 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/5). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 300 mg de 4-[(8-[5-hidroxi-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (Método 8) $T_R = 1,04$ min, $m/z = 490,1$ $[M+H]^+$.

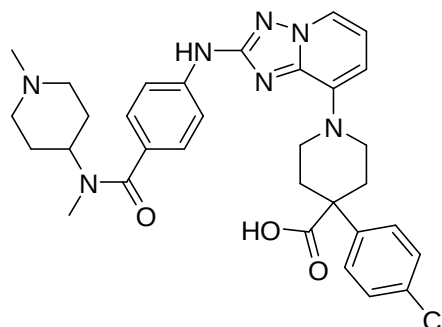


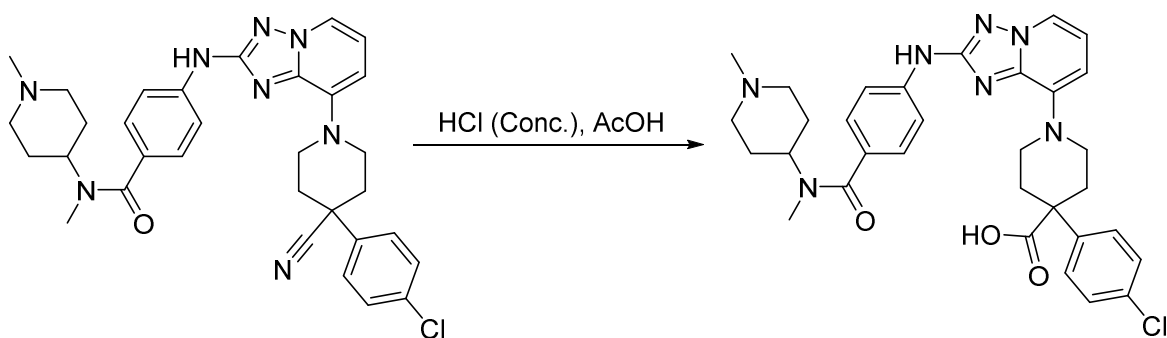
Etapa 2. Una mezcla de 4-[(8-[5-hidroxi-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (280 mg, 0,57 mmol), 4-metilmorfolin-4-ilo-4-olato (340 mg, 2,90 mmol) y ruteniooilolato; tetrapropilazano (200 mg, 0,57 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/3) para proporcionar 130 mg (47 %) de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-[(8-[5-oxo-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: $F_r = 0,3$; DCM/MeOH = 5/1.



Etapa 3. Se añadió gota a gota cloruro de fenilmagnesio (solución 2 M en THF, 0,45 ml, 0,9 mmol) a una solución de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-[(8-[5-oxo-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzamida (110 mg, 0,23 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM en un gradiente de MeOH (1/10 a 1/2). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con NH_4HCO_3 10 mmol y MeCN (MeCN del 12 % hasta el 56 % durante 13 min); Detección, UV 254 nm, para proporcionar 4,4 mg (3 %) de 4-[(8-[(3aR,5R,6aS)-5-hidroxi-5-fenil-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,76 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 5H), 2,35 - 2,24 (m, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 3H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 4H), 1,62 - 1,54 (m, 2H); CLEM (Método 8) $T_R = 2,22$ min, $m/z = 566,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

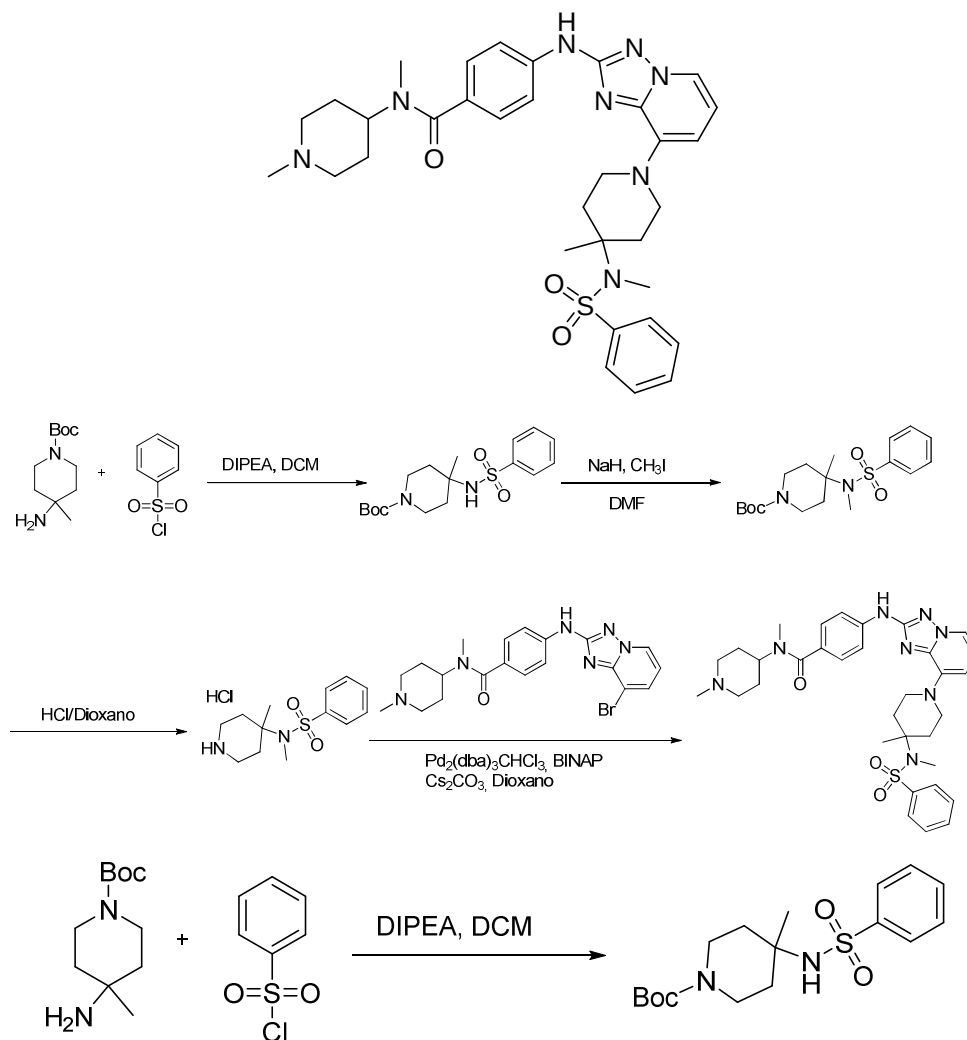
Ejemplo 1ab: Ácido 4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 1-269 en la Tabla I)



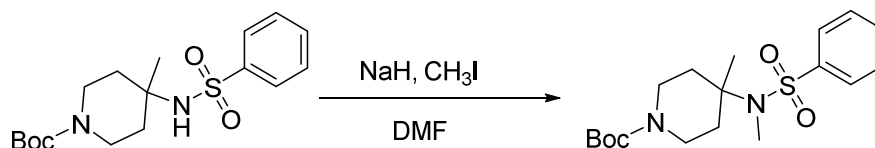


Una mezcla de 4-([8-[4-(4-clorofenil)-4-cianopiperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (100 mg, 0,17 mmol) en HCl acuoso 12 N (4 ml) y ácido acético (1 ml) se calentó a 100 °C durante 8 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó; se añadieron MeOH (10 ml) y DIPEA (1 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; fase móvil, Agua con HCOOH 10 mmol y MeCN (MeCN del 10 % hasta el 55 % durante 11 min); Detección, UV 254 nm, para proporcionar ácido 4-(4-clorofenil)-1-[2-([4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]piperidin-4-carboxílico; sal de ácido fórmico, en forma de un sólido blanquecino (11,9 mg, 10 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,90 (s, 1H), 8,33 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,04 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (a, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 1,60 - 1,57 (m, 2H); CLEM (Método 6) $T_R = 1,61$ min, $m/z = 602,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1ac: N-metil-4-([8-[4-metil-4-(N-metilbencenosulfonamido)ciclohexil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-261 en la Tabla I)

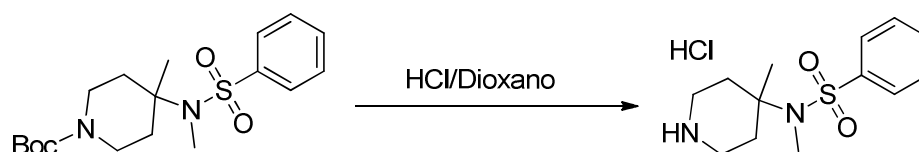


Etapla 1: Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (329 mg, 1,86 mmol) a una solución de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,87 mmol) y DIPEA (1 ml, 6,05 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 540 mg (82%) de 4-benceno -sulfonamido-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 12) $T_R = 1,19$ min, $m/z = 355,0$ $[M+H]^+$.

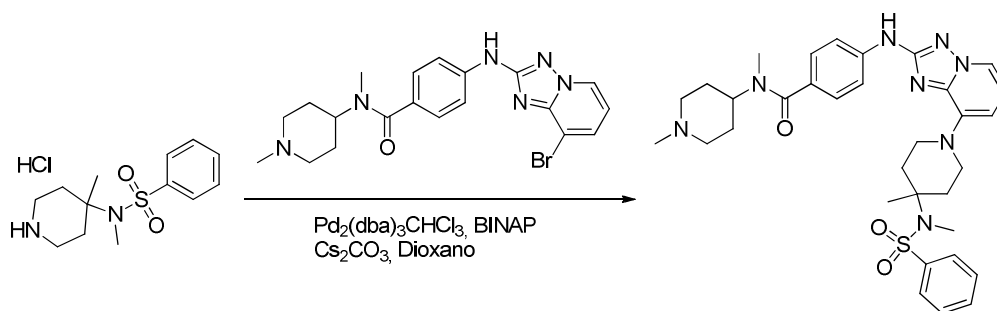


Etapla 1. Una mezcla de 4-bencenosulfonamido-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,99 mmol) y hidróxido sódico (80 mg, 3,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de la adición de yodometano (560 mg, 3,95 mmol). La solución

resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de H₂O (50 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 350 mg (96 %) de 4-metil-4-(N-metilbencenosulfonamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 7) $T_R = 1,57$ min, $m/z = 369,0$ $[M+H]^+$.



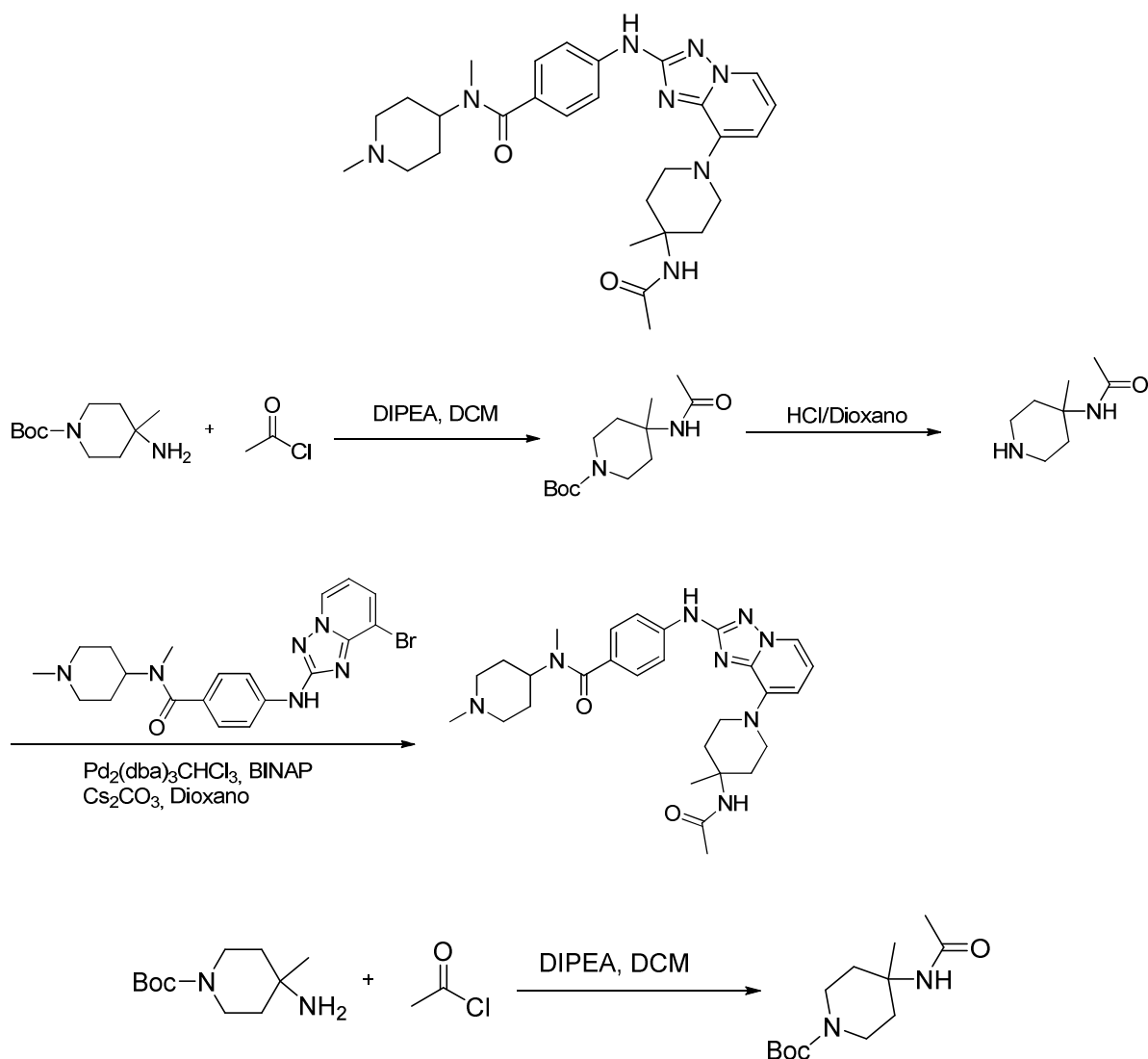
Etapa 2. Usando condiciones de desprotección de boc similares a las descritas para el Ejemplo 1r, etapa 2, Se preparó clorhidrato de N-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida (230 mg, 79 %) a partir de 4-metil-4-(N-metilbenceno-sulfonamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg). CLEM (Método 9) $T_R = 1,05$ min, $m/z = 269,0$ $[M+H]^+$.



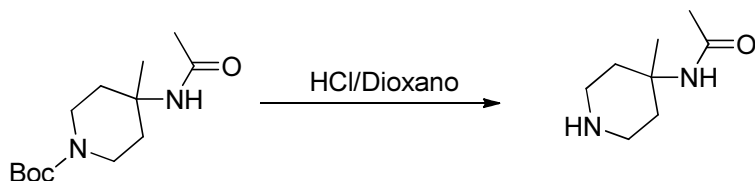
Etapa 3. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (150 mg, 0,34 mmol) y clorhidrato de N-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0,49 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100/6) para proporcionar 85 mg (40 %) de N-metil-4-([8-[4-metil-4-(N-metilbencenosulfonamido)-ciclohexil]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9,85 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 1,2, 7,8$, Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 5H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 5H), 2,28 - 2,49 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,97 - 1,70 (m, 6H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,23 (s, 3H); CLEM (Método 11) $T_R = 1,59$ min, $m/z = 631,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1ad: 4-[[8-(4-acetamido-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 1-

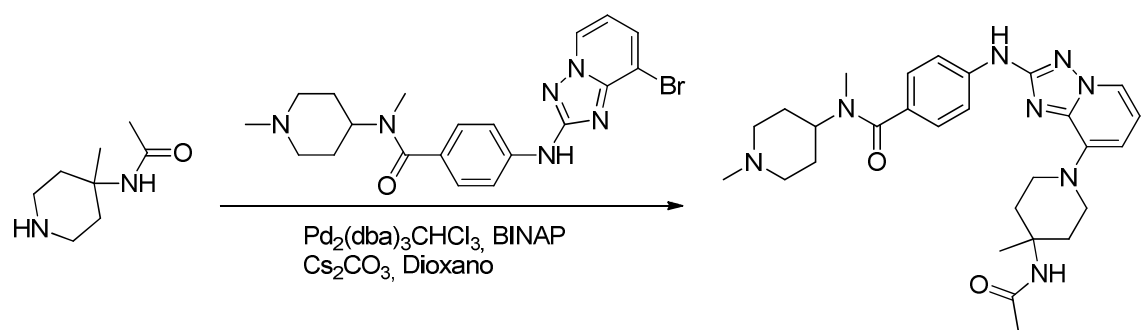
260 en la Tabla I)



Etapa 1. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (350 mg, 4,46 mmol) a una solución de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,80 mmol) y DIPEA (2 ml, 12,10 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se lavaron H_2O (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 850 mg de 4-acetamido-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color pardo. CLEM (Método 7) $T_R = 1,26$ min, $m/z = 257,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



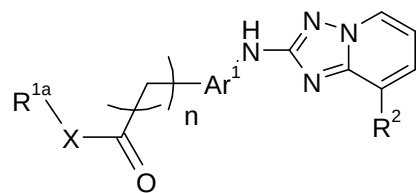
Etapa 2. Usando el método de desprotección de boc descrito en el Ejemplo 1r, etapa 2, se preparó N-(4-metilpiperidin-4-il)acetamida en forma de un aceite de color pardo (350 mg) a partir de 4-acetamido-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg). CLEM (Método 6) $T_R = 0,69$ min, $m/z = 157,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



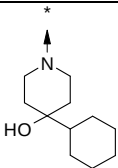
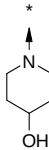
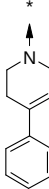
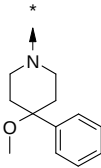
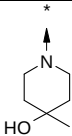
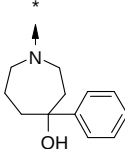
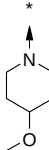
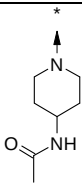
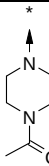
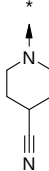
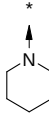
Etapla 3. Se acoplaron 4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (200 mg, 0,45 mmol) y N-(4-metilpiperidin-4-il)acetamida (106 mg, 0,68 mmol) siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 1j, etapa 3. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100/7) para proporcionar 45 mg (19 %) de 4-[[8-(4-acetamido-4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,85 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 5H), 2,26 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 6H), 1,57 - 1,56 (m, 4H), 1,34 (s, 3H); CLEM (Método 8) *T_R* = 1,69 min, *m/z* = 519,2 [M+H]⁺.

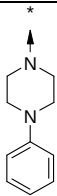
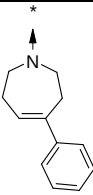
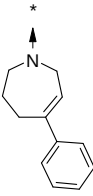
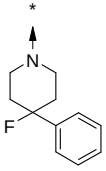
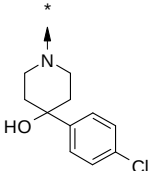
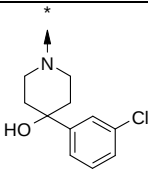
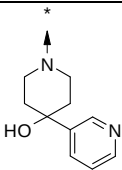
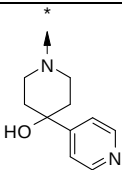
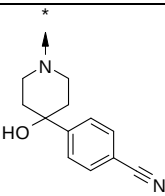
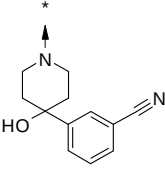
Los ejemplos inmediatamente precedentes pueden modificarse mediante procedimientos químicos convencionalmente conocidos para proporcionar acceso a otros compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención, tal como compuestos de Fórmula 0, ejemplos no limitantes de los mismos se ven en la Tabla I.

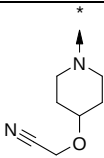
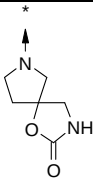
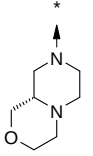
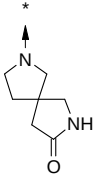
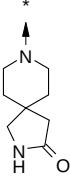
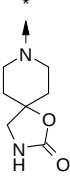
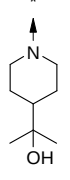
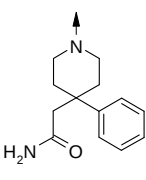
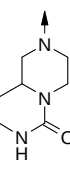
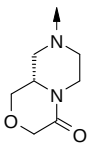
Tabla I

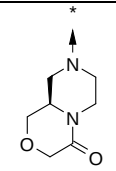
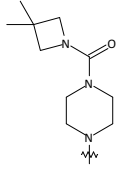
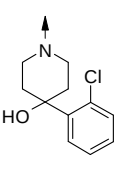
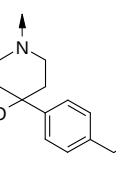
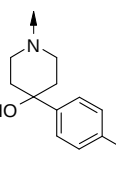
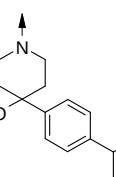
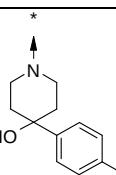
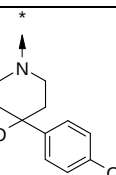
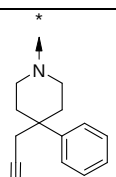
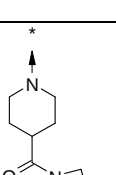


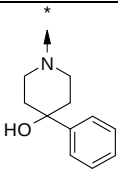
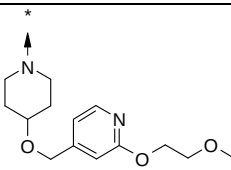
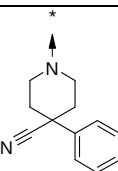
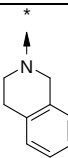
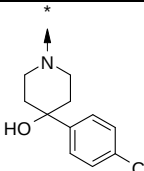
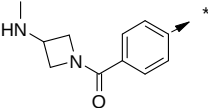
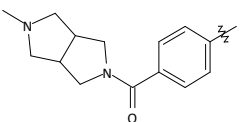
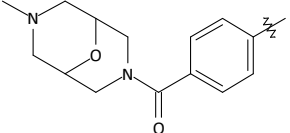
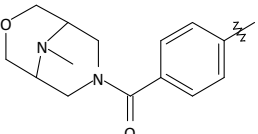
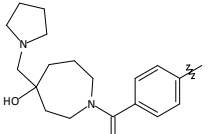
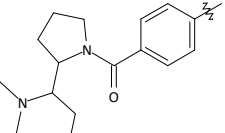
Ej	R ²		CLEM (IEN) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
1-1			538

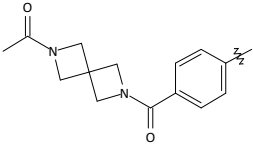
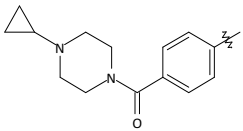
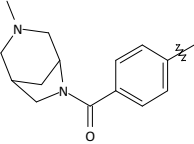
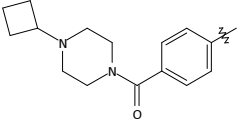
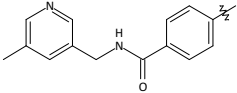
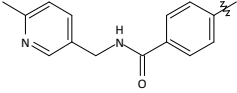
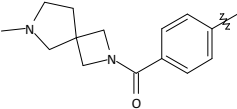
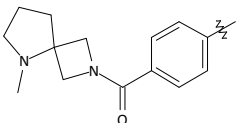
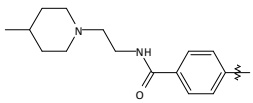
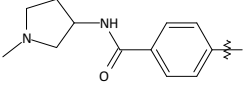
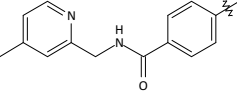
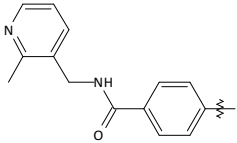
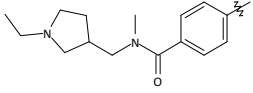
1-2		“	546
1-3		“	464
1-4		“	522
1-5		“	554
1-6		“	478
1-7		“	554
1-8		“	478
1-9		“	505
1-10		“	491
1-11		“	473
1-12		“	448

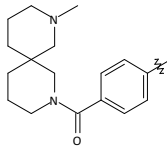
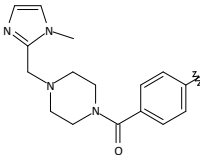
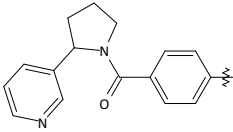
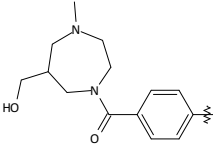
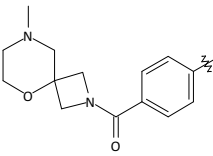
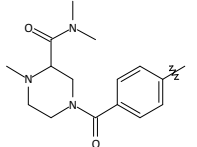
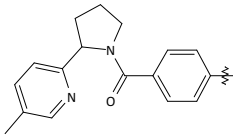
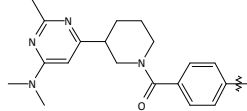
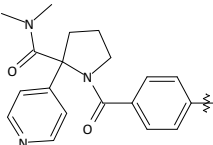
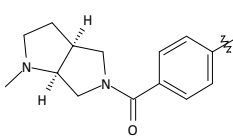
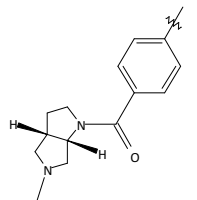
1-13		“	525
1-14		“	536
1-15		“	536
1-16		“	542
1-17		“	574
1-18		“	574
1-19		“	541
1-20		“	541
1-21		“	565
1-22		“	565

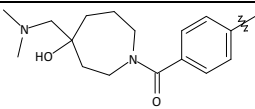
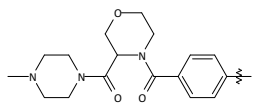
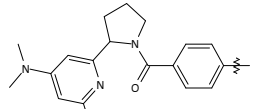
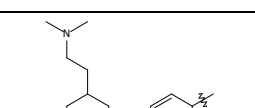
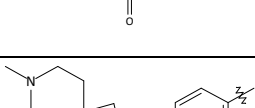
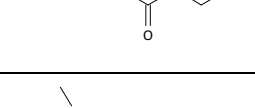
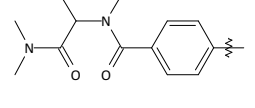
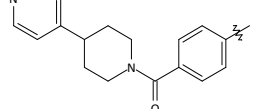
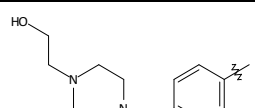
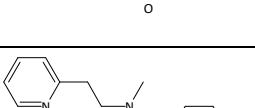
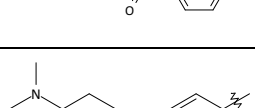
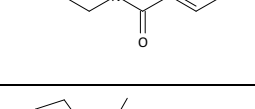
1-23		“	503
1-24		“	505
1-25		“	505
1-26		“	594
1-27		“	517
1-28		“	519
1-29		“	506
1-30		“	581
1-31		“	518
1-32		“	519

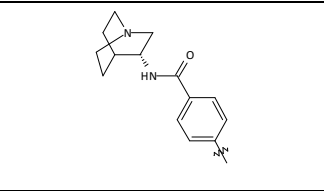
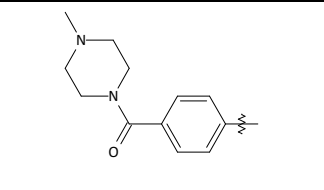
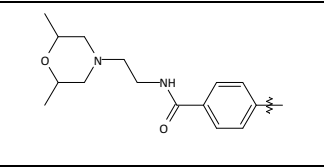
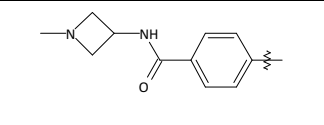
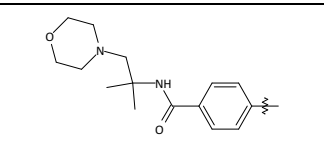
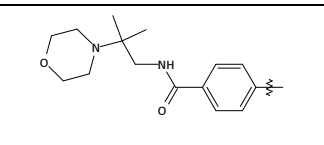
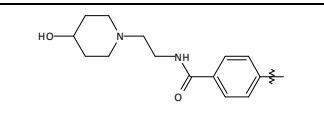
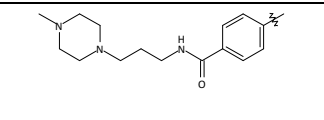
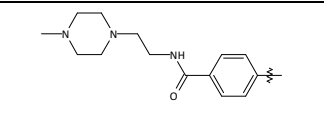
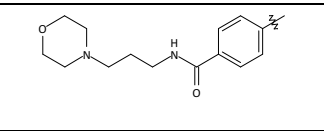
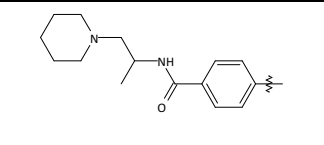
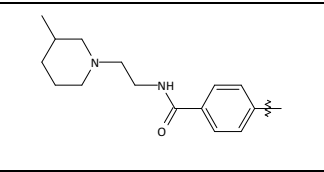
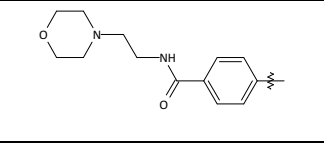
1-33		“	519
1-34		“	560
1-35		“	574
1-36		“	568
1-37		“	558
1-38		“	582
1-39		“	554
1-40		“	570
1-41		“	563
1-42		“	559

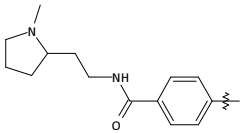
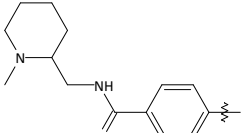
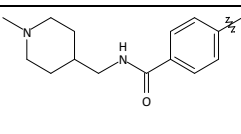
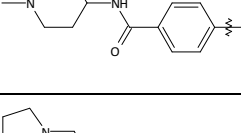
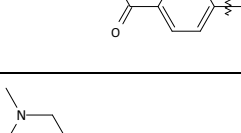
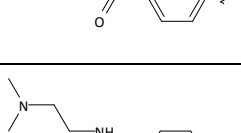
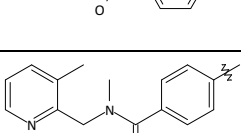
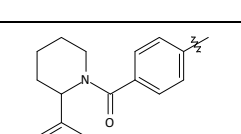
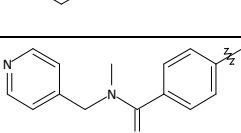
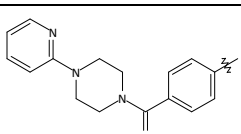
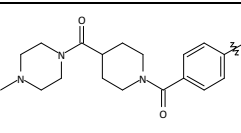
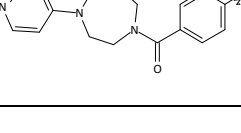
1-43		“	540
1-44		“	629
1-45		“	549
1-46		“	496
1-47			532
1-48	“		572
1-49	“		588
1-50	“		588
1-51	“		644
1-52	“		614

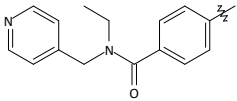
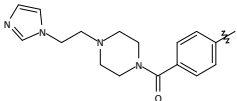
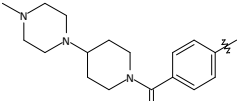
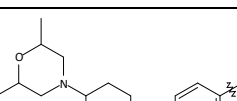
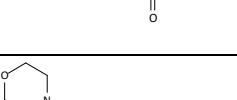
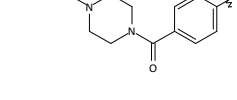
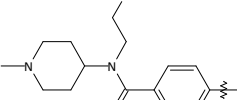
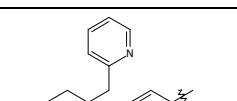
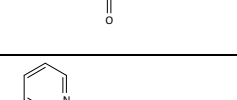
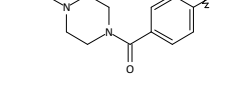
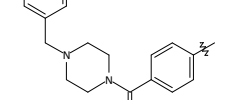
1-53	“		586
1-54	“		572
1-55	“		572
1-56	“		586
1-57	“		568
1-58	“		568
1-59	“		572
1-60	“		572
1-61	“		588
1-62	“		546
1-63	“		568
1-64	“		568
1-65	“		588

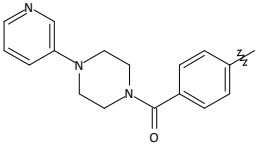
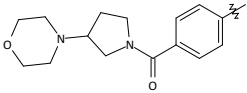
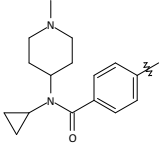
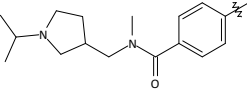
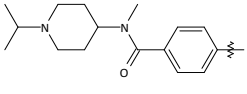
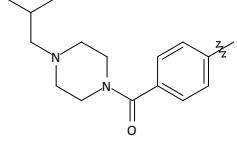
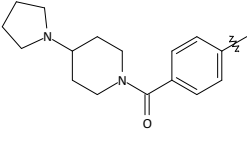
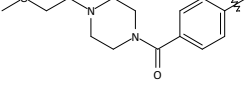
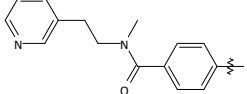
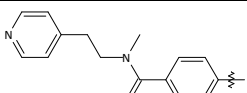
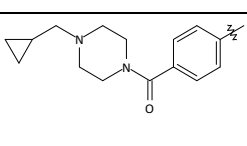
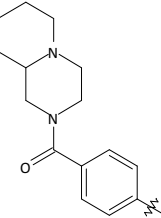
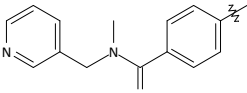
1-66	“		614
1-67	“		626
1-68	“		594
1-69	“		590
1-70	“		588
1-71	“		617
1-72	“		608
1-73	“		666
1-74	“		665
1-75	“		572
1-76	“		572

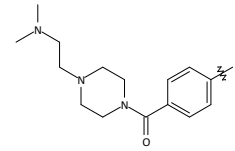
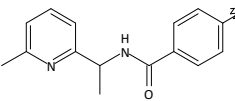
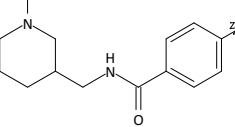
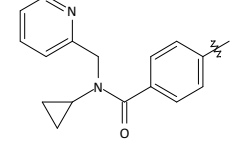
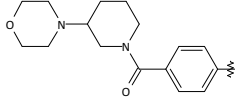
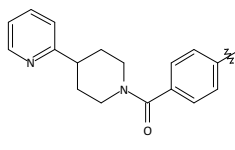
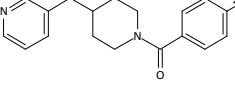
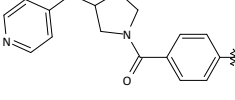
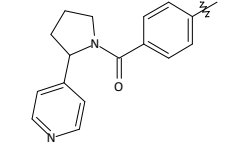
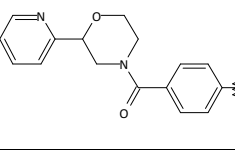
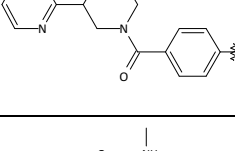
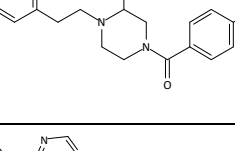
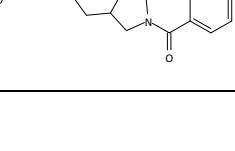
1-77	“		618
1-78	“		659
1-79	“		651
1-80	“		602
1-81	“		586
1-82	“		617
1-83	“		608
1-84	“		576
1-85	“		582
1-86	“		574
1-87	“		560
1-88	“		560

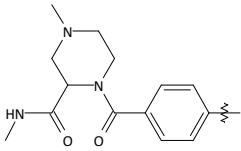
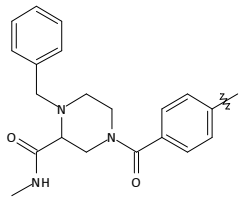
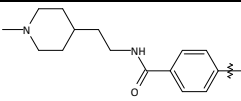
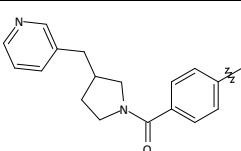
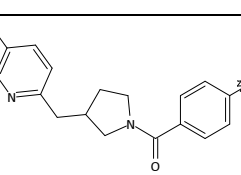
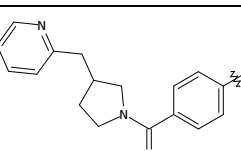
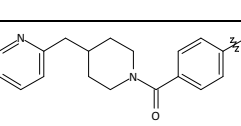
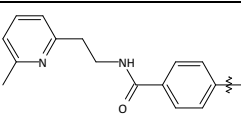
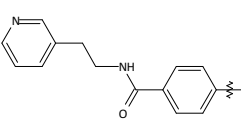
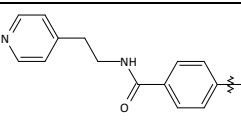
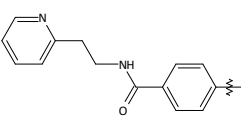
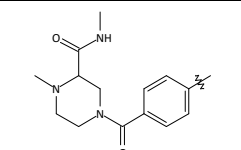
1-89	“		572
1-90	“		528 (M+H - H2O)
1-91	“		604
1-92	“		532
1-93	“		604
1-94	“		604
1-95	“		590
1-96	“		603
1-97	“		589
1-98	“		590
1-99	“		588
1-100	“		588
1-101	“		576

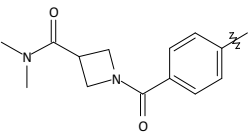
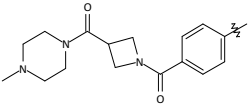
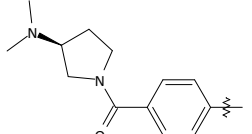
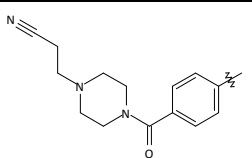
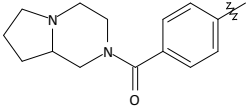
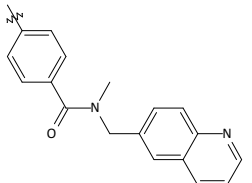
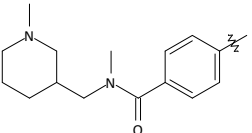
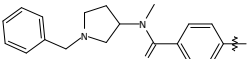
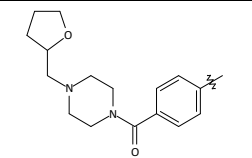
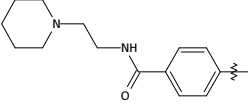
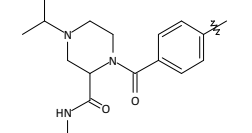
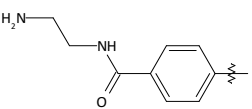
1-102	“		574
1-103	“		574
1-104	“		574
1-105	“		560
1-106	“		560
1-107	“		548
1-108	“		534
1-109	“		582
1-110	“		608
1-111	“		568
1-112	“		609
1-113	“		639 (M+H - H2O)
1-114	“		623

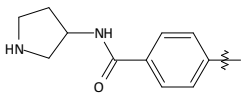
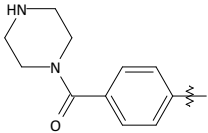
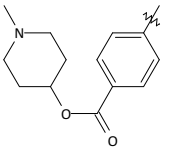
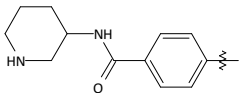
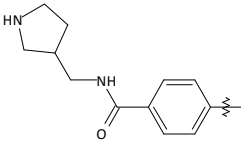
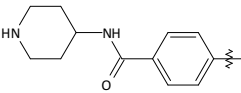
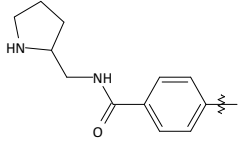
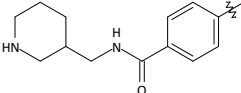
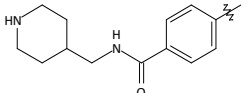
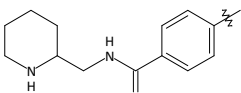
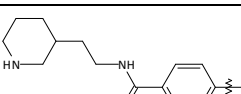
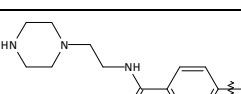
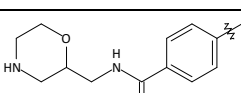
1-115	“		582
1-116	“		626
1-117	“		629
1-118	“		644
1-119	“		645
1-120	“		618
1-121	“		622
1-122	“		623
1-123	“		623
1-124	“		608
1-125	“		616

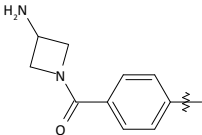
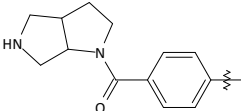
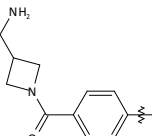
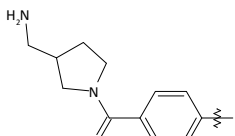
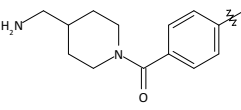
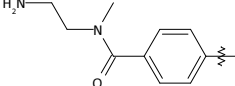
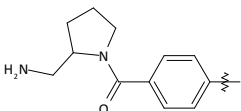
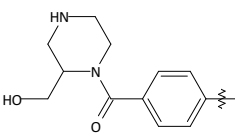
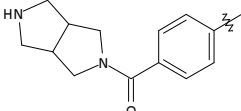
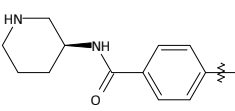
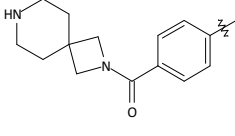
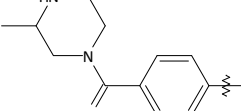
1-126	“		609
1-127	“		602
1-128	“		600
1-129	“		602
1-130	“		602
1-131	“		588
1-132	“		600
1-133	“		590
1-134	“		582
1-135	“		582
1-136	“		586
1-137	“		586
1-138	“		568

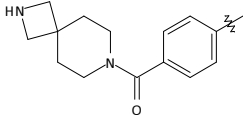
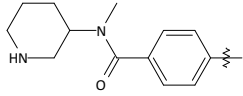
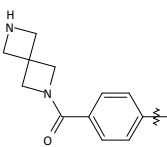
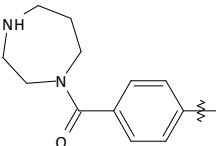
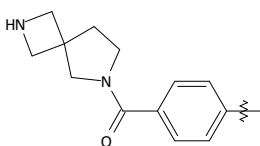
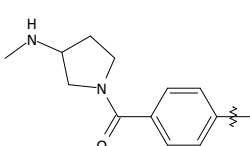
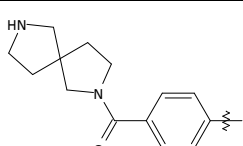
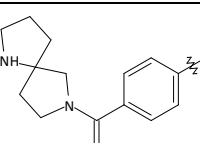
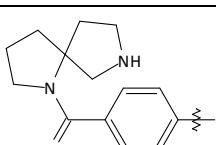
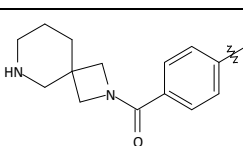
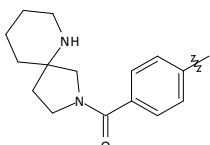
1-139	“		603
1-140	“		582
1-141	“		574
1-142	“		594
1-143	“		616
1-144	“		608
1-145	“		622
1-146	“		608
1-147	“		594
1-148	“		610
1-149	“		608
1-150	“		693
1-151	“		652

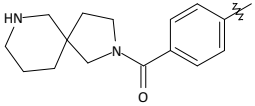
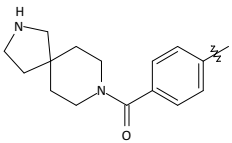
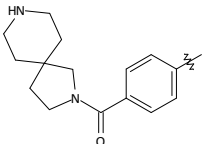
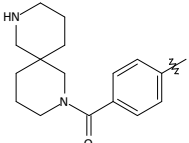
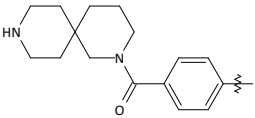
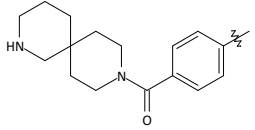
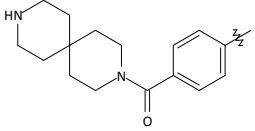
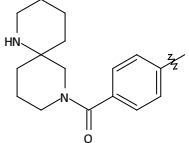
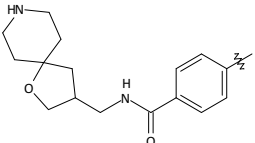
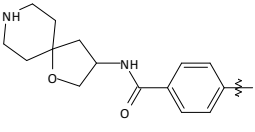
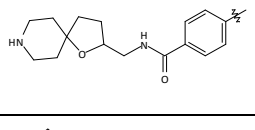
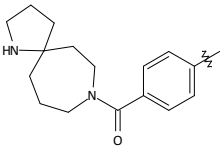
1-152	“		603
1-153	“		679
1-154	“		588
1-155	“		608
1-156	“		622
1-157	“		608
1-158	“		622
1-159	“		582
1-160	“		568
1-161	“		568
1-162	“		568
1-163	“		603

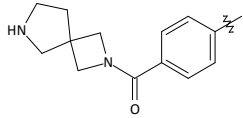
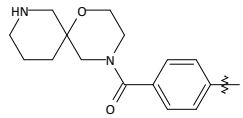
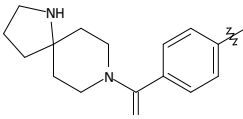
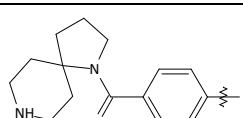
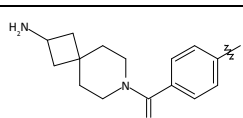
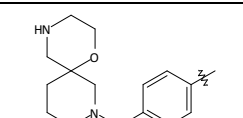
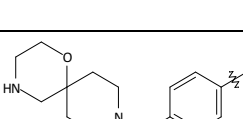
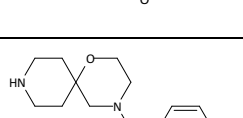
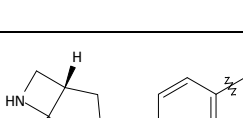
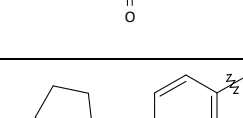
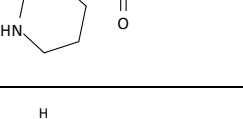
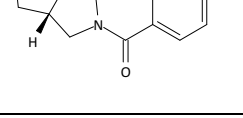
1-164	“		574
1-165	“		629
1-166	“		560
1-167	“		585
1-168	“		572
1-169	“		618
1-170	“		588
1-171	“		636
1-172	“		616
1-173	“		574
1-174	“		631
1-175	“		506

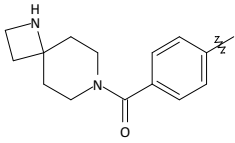
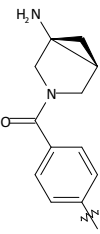
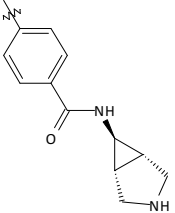
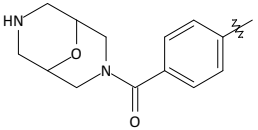
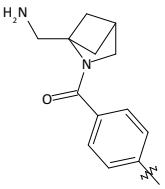
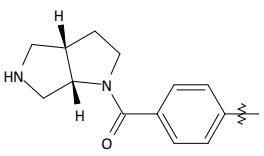
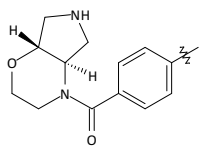
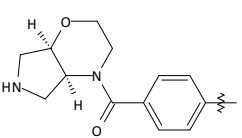
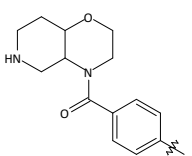
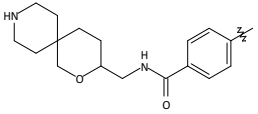
1-176	“		532
1-177	“		532
1-178	“		561
1-179	“		546
1-180	“		546
1-181	“		546
1-182	“		546
1-183	“		560
1-184	“		560
1-185	“		560
1-186	“		574
1-187	“		575
1-188	“		562

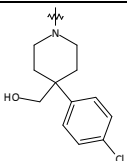
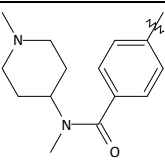
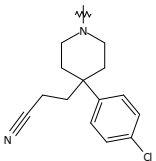
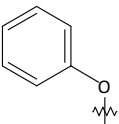
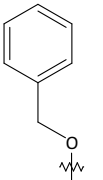
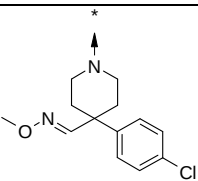
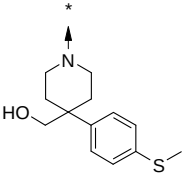
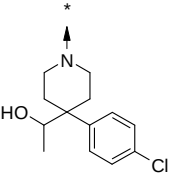
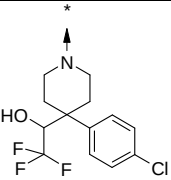
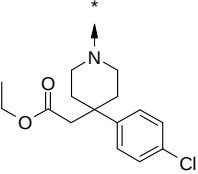
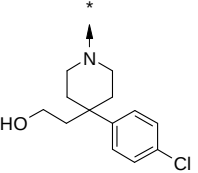
1-189	“		518
1-190	“		558
1-191	“		532
1-192	“		546
1-193	“		560
1-194	“		520
1-195	“		546
1-196	“		562
1-197	“		558
1-198	“		546
1-199	“		572
1-200	“		546

1-201	“		572
1-202	“		560
1-203	“		544
1-204	“		546
1-205	“		558
1-206	“		546
1-207	“		572
1-208	“		572
1-209	“		572
1-210	“		572
1-211	“		586

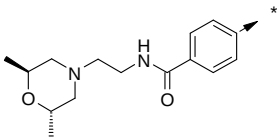
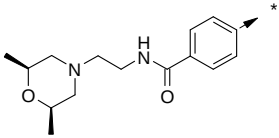
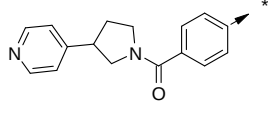
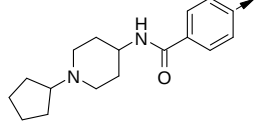
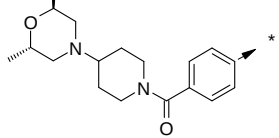
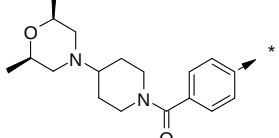
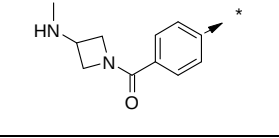
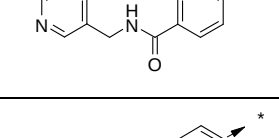
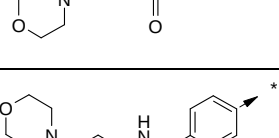
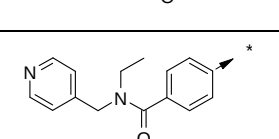
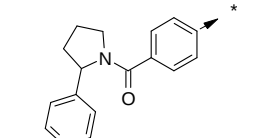
1-212	“		586
1-213	“		586
1-214	“		586
1-215	“		600
1-216	“		600
1-217	“		600
1-218	“		600
1-219	“		600
1-220	“		616
1-221	“		602
1-222	“		616
1-223	“		600

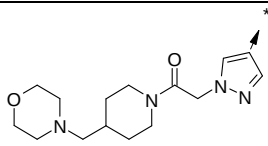
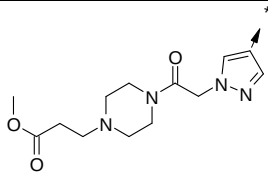
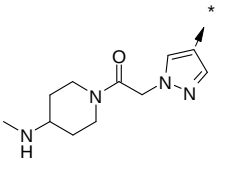
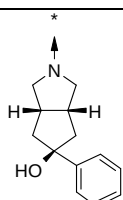
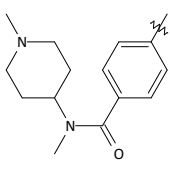
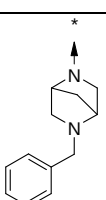
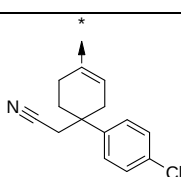
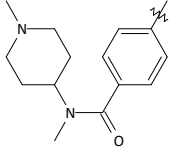
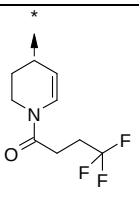
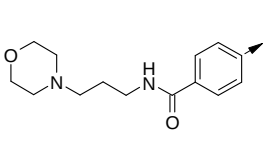
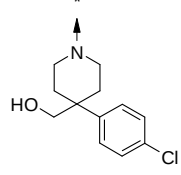
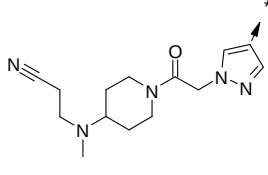
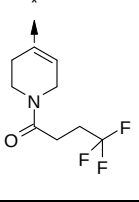
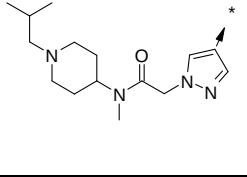
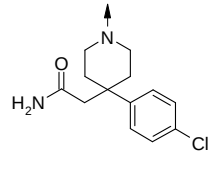
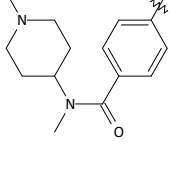
1-224	“		558
1-225	“		602
1-226	“		586
1-227	“		586
1-228	“		586
1-229	“		602
1-230	“		602
1-231	“		602
1-232	“		544
1-233	“		586
1-234	“		558
1-235	“		558

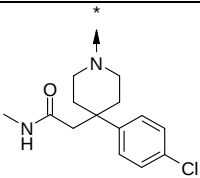
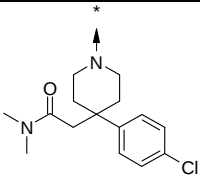
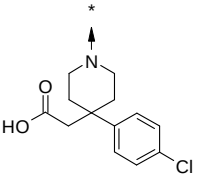
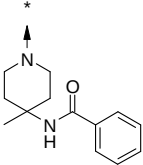
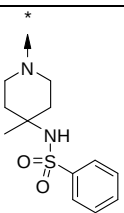
1-236	“		572
1-237	“		544
1-238	“		544
1-239	“		574
1-240	“		558
1-241	“		558
1-242	“		574
1-243	“		574
1-244	“		588
1-245	“		630

1-246			589
1-247		“	611
1-248		“	457
1-249		“	471
1-250		“	615
1-251		“	600
1-252		“	602
1-253		“	656
1-254		“	644
1-255		“	603

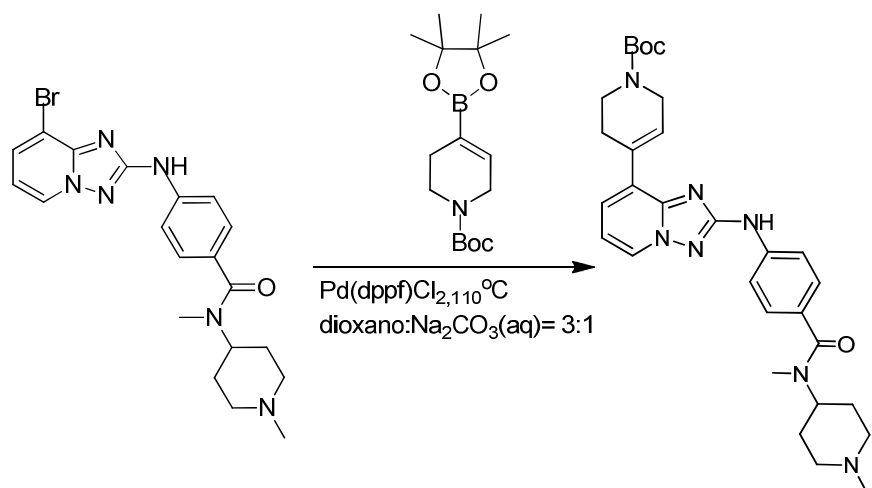
1-256		“	623
1-257		“	555
1-258		“	603
1-259		“	595
1-260		“	519
1-261		“	631
1-262		“	573
1-263		“	616
1-264		“	604
1-265		“	588

1-277	“		619
1-278	“		619
1-279	“		609
1-280	“		629
1-281	“		659
1-282	“		659
1-283	“		547
1-284	“		583
1-285	“		619
1-286	“		605
1-287	“		597
1-288	“		609

1-289	“		649
1-290	“		637
1-291	“		579
1-292			566
1-293		“	551
1-294			595
1-295			586
1-296			632
1-297			616
1-298			616

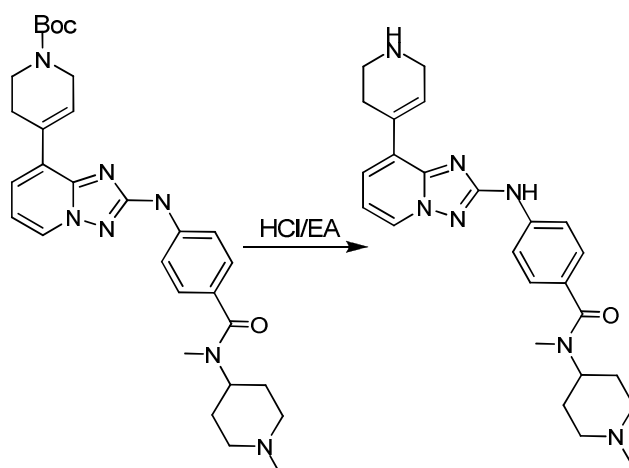
1-299		“	630
1-300		“	644
1-301		“	617
1-302		“	581
1-303		“	617

Ejemplo 2 a: 4-(2-((4-(Metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

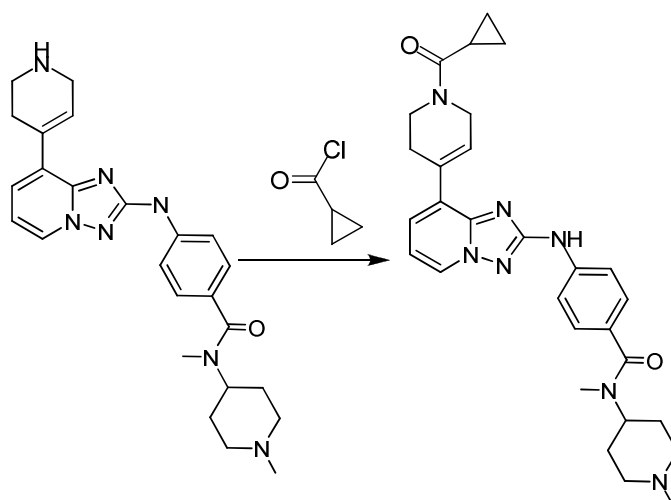


Etapa 1. A una solución de 4-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (2,5 g, 5,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,8, 6,12 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (360 mg, 0,5mmol) en dioxano (60 ml) se añadió carbonato sódico saturado (20 ml); después, la mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 110 °C en una

atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con metanol del 2 % al 5 % en diclorometano) para dar 4-(2-((4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2 g, 72 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,92 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,17-4,00 (m, 3H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,79 (s, 5H), 2,61 (s a, 2H), 2,11 (s a, 2H), 1,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), EM (Método 4): m/z 546,1 $[\text{M}+1]^+$.

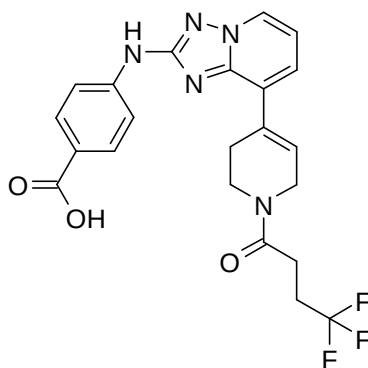


Etapla 2. Una mezcla de 4-(2-((4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil) amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,1 mmol) en una solución de clorhidrato metanólico (4 M, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó para proporcionar 2,3 g de la sal clorhidrato de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-((8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)benzamida; sal bis-clorhidrato. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,00 (s, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,49 - 3,28 (m, 4H), 2,86 - 2,80 (m, 5H), 2,65 (s a, 2H), 2,21 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,89 (s, 5H), 1,81 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H); CLEM (Método 4) m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 3. A una mezcla de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-((8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)benzamida; sal bis-clorhidrato (100 mg, 0,224 mmol) y Et_3N (75 mg, 0,448 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (26 mg, 0,248 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto final (Ejemplo 2-409, Tabla II) (40 mg, rendimiento del 36,4 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,72 - 8,71 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 2H, 3,95 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,82-2,75 (m, 6H), 2,62 (s, 1H), 2,12-2,02 (m, 5H), 1,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 0,78-0,73 (m, 4H). CLEM (Método 4): $T_R = 0,711$ min, m/z : 514,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

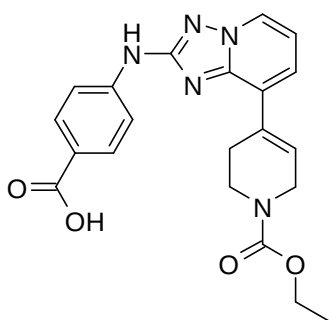
Ejemplo 2b: Ácido 4-{8-[1-(4,4,4-trifluoro-butiril)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5a]piridin-2-ilamino}-benzoico



A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético del ácido 4-[8-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-benzoico (5,00 g, 11,15 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió trietilamina (5,13 ml, 36,80 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-butírico (1,88 g, 11,71 mmol) en

diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas antes de la adición adicional de una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-butírico (1,88 g, 11,71 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se diluyó con una mezcla de diclorometano/agua/acetonitrilo. La suspensión se cargó en un cartucho SCX-2 y se eluyó con una mezcla de diclorometano/metanol/agua/acetonitrilo. La solución se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de una sal de trietilamina. La sal se suspendió en dioxano (160 ml) y agua (40 ml) antes de tratarse con resina SCX-2 (50 g). La mezcla se agitó durante 20 minutos antes filtrar la suspensión y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en NaOH 1 M y se lavó con acetato de etilo (x3) y después éter dietílico. La fase acuosa de color amarillo se acidificó con HCl 1 M a pH 5, formando un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y después éter dietílico antes de secarse a presión reducida. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,73 g, 73 %). CLEM (Método 1) $[M+H]^+ = 460,3$, $T_R = 3,14$ min. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (s, 1H), 8,75 (dd, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,79 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 26,4, 3,5$ Hz, 2H), 3,74 (dt, $J = 11,1, 5,7$ Hz, 2H), 2,78 – 2,50 (m, 6H).

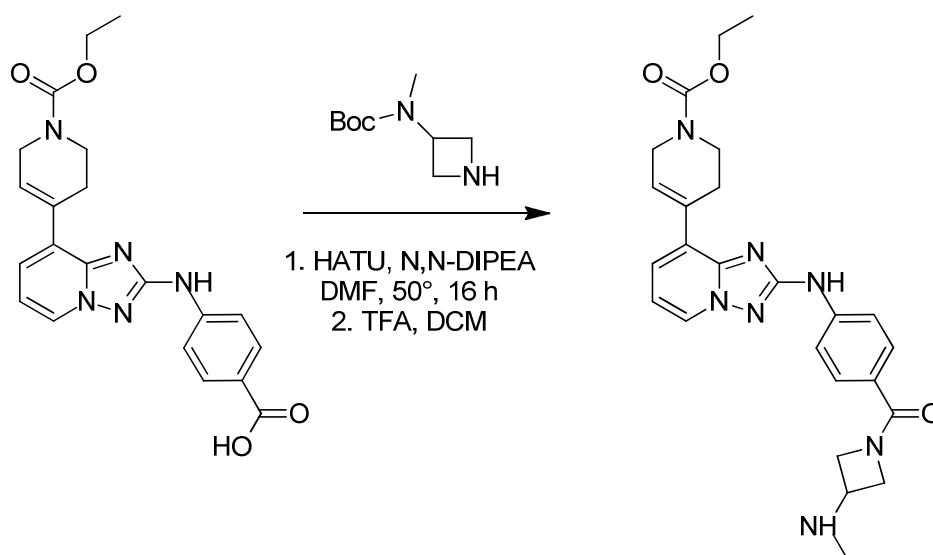
Ejemplo 2c: Éster etílico del ácido 4-[2-(4-carboxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético del ácido 4-[8-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-benzoico (10,00 g, 22,3 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (19 ml, 111,5 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (2,4 g, 22,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se inactivó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, metanol y

éter dietílico y se dejó secar al aire. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con tolueno en un gradiente de ácido acético (10-20 %). Las fracciones adecuadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con metanol y después éter dietílico para proporcionar un sólido de color blanco (6,2 g, 68 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,45 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,54 (t, dd = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,10 (dt, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Método general para la preparación de amidas

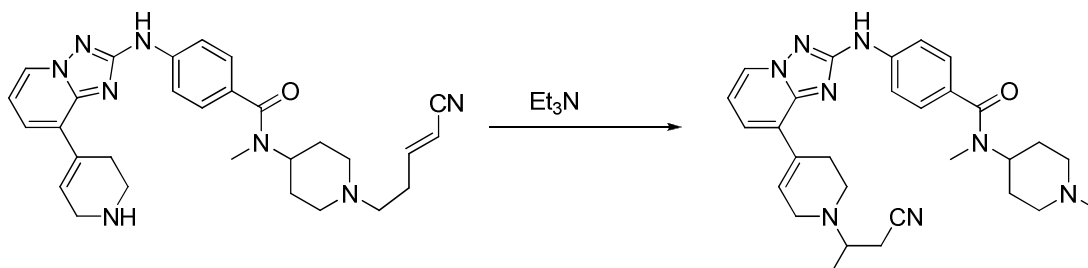


Ejemplo 2d: 4-[2-[4-[3-(Metilamino)azetidín-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo.

Una solución de ácido 4-[[8-(1-etoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzoico (30 mg, 0,074 mmol, 1,0 equiv.), HCl de azetidín-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (33 mg, 0,15 mmol, 2,0 equiv.), HATU (42 mg, 0,11 mmol, 1,5 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (65 μl , 0,37 mmol, 5,0 equiv) en DMF (1,0 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Una solución del producto en bruto en diclorometano (1 ml) se mezcló con ácido trifluoroacético (56 μl , 0,74 mmol, 10 equiv) y se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. (Columna, Gemini C18 100 x 30 mm; fase móvil, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol/l) = 5 %-85 %, 10 min; caudal, 70 ml/min; Detector, UV 254 nm) para dar 5,7 mg (16 %) de 4-[2-[4-[3-(metilamino)azetidín-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanquecino, (Ejemplo 2-55, Tabla II). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,10 (c,

$J = 7,0$ Hz, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,65 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,40 – 3,23 (m, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM (Método 5): Encontrado 476,3 $[M+H]^+$, Tr 3,8 min).

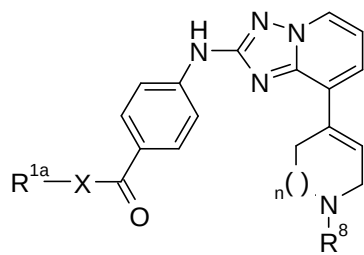
Ejemplo 2e: 4-([8-[1-(1-cianopropan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (Ejemplo 2-482 en la Tabla II)



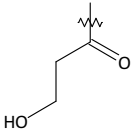
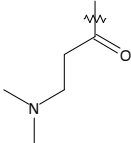
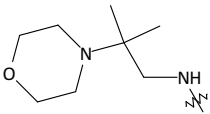
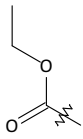
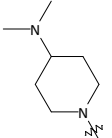
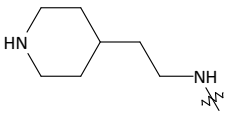
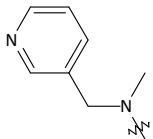
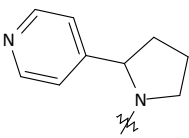
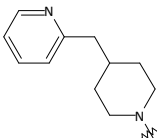
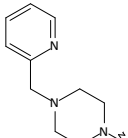
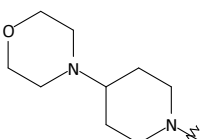
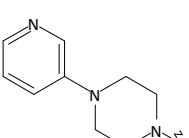
Una mezcla de trietilamina (49,96 mg, 0,494 mmol), N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-[[8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida (110 mg, 0,247 mmol), (2E)-but-2-enenitrilo (33 mg, 0,494 mmol) en propano-1,2,3-triol (5 ml) se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 15,6 mg (12 %) de 4-([8-[1-(1-cianopropan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amino)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 3,32 – 3,09 (m, 2H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 9H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,28 – 2,27 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 4H), 1,56 – 1,53 (m, 2H), 1,16 – 1,14 (m, 3H). CLEM (Método 7) $T_R = 2,48$ min, $m/z = 513,0$ $[M+H]^+$.

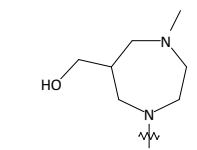
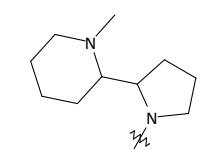
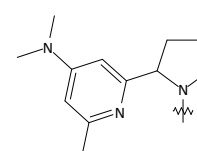
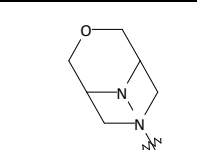
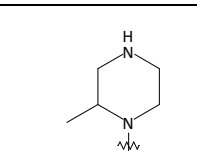
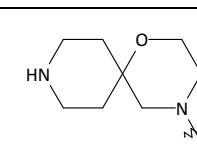
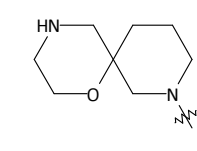
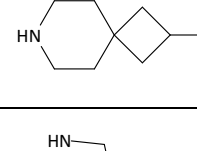
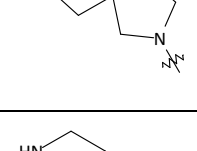
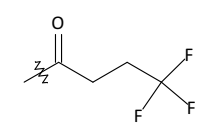
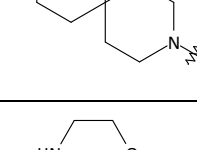
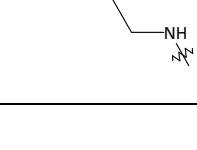
Los ejemplos inmediatamente precedentes pueden modificarse mediante procedimientos químicos convencionalmente conocidos para proporcionar acceso a otros compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención, tal como compuestos de Fórmula 0, ejemplos no limitantes de los mismos se ven en la Tabla II.

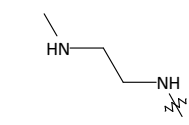
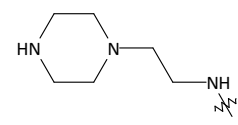
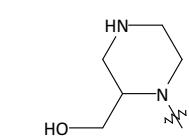
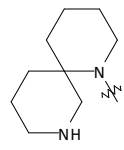
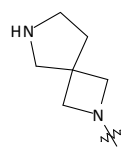
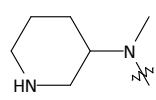
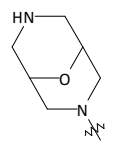
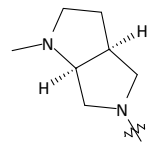
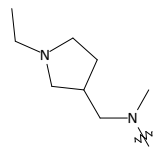
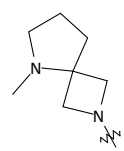
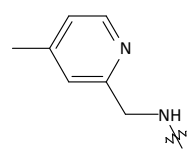
Tabla II

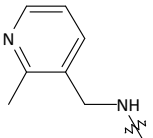
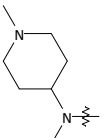
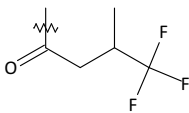
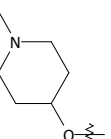
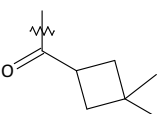
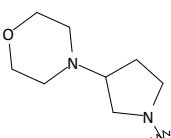
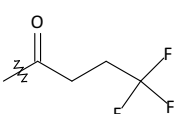
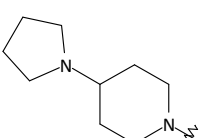
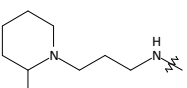
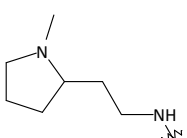
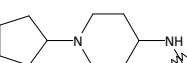
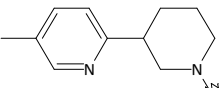
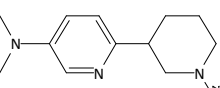
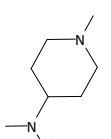
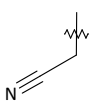
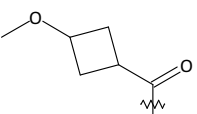


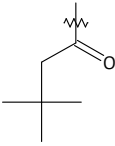
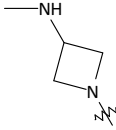
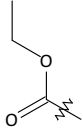
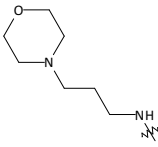
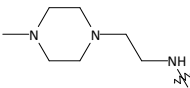
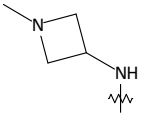
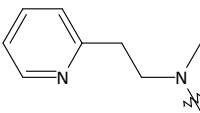
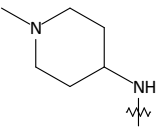
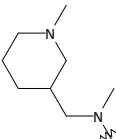
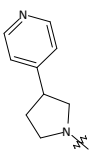
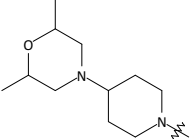
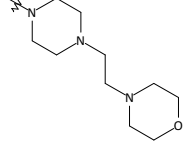
Ej	$R^{1a}-X \rightarrow *$	R^8	n	CLEM (IEN) <i>m/z</i> [M+H ⁺]
2-1			1	518
2-2	“		1	530
2-3	“		1	546
2-4	“		1	528
2-5	“		1	554
2-6	“		1	485
2-7	“		1	529
2-8	“		1	536

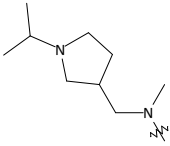
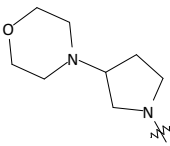
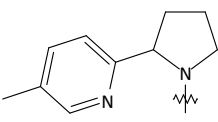
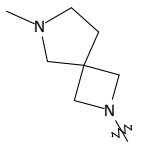
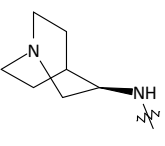
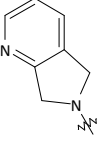
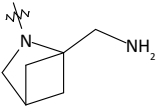
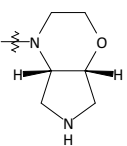
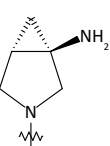
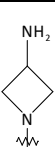
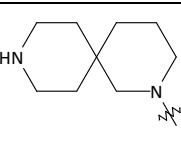
2-9	“		1	518
2-10	“		1	545
2-11			1	548
2-12		“	1	518
2-13		“	1	518
2-14		“	1	512
2-15		“	1	538
2-16		“	1	566
2-17		“	1	567
2-18		“	1	560
2-19		“	1	553

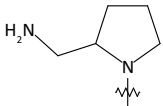
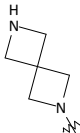
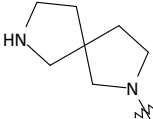
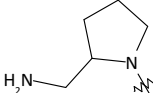
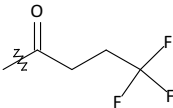
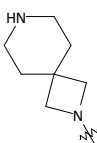
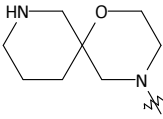
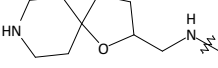
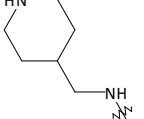
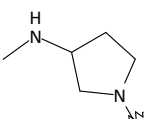
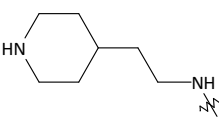
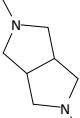
2-20		“	1	534
2-21		“	1	558
2-22		“	1	595
2-23		“	1	532
2-24		“	1	490
2-25		“	1	546
2-26		“	1	546
2-27		“	1	530
2-28			1	568
2-29		“	1	596
2-30		“	1	558

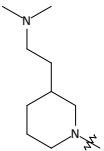
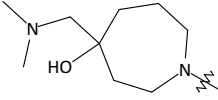
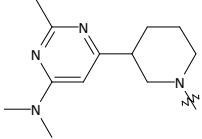
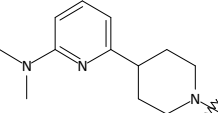
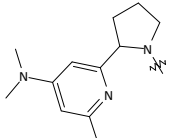
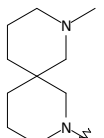
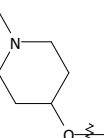
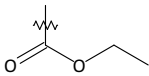
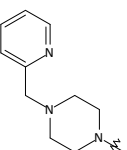
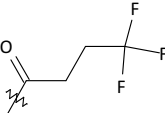
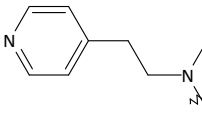
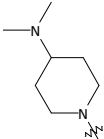
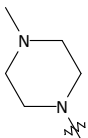
2-31		“	1	516
2-32		“	1	571
2-33		“	1	558
2-34		“	1	596
2-35		“	1	554
2-36		“	1	556
2-37		“	1	570
2-38		“	1	568
2-39		“	1	584
2-40		“	1	568
2-41		“	1	564

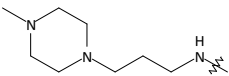
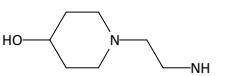
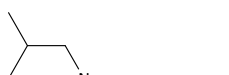
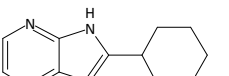
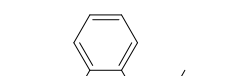
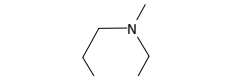
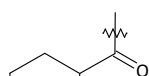
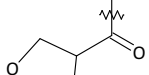
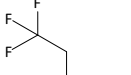
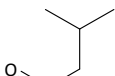
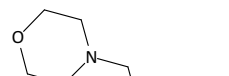
2-42		“	1	564
2-43			1	584
2-44			1	543
2-45			1	598
2-46		“	1	596
2-47		“	1	598
2-48		“	1	570
2-49		“	1	610
2-50		“	1	618
2-51		“	1	647
2-52			1	485
2-53	“		1	558

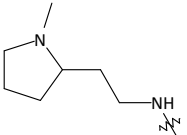
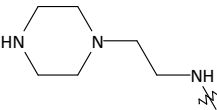
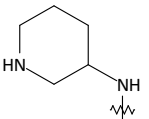
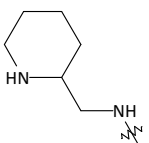
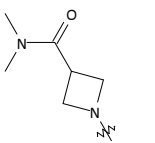
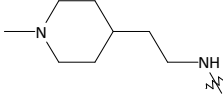
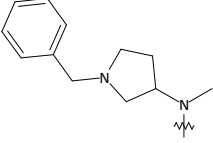
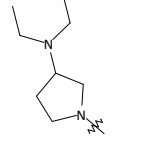
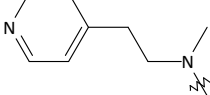
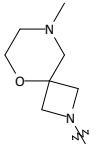
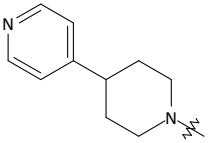
2-54	“		1	544
2-55			1	476
2-56		“	1	534
2-57		“	1	533
2-58		“	1	476
2-59		“	1	526
2-60		“	1	504
2-61		“	1	532
2-62		“	1	538
2-63		“	1	588
2-64		“	1	589

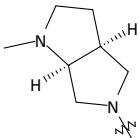
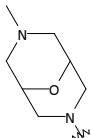
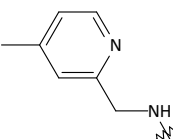
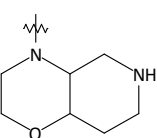
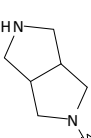
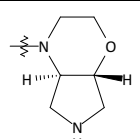
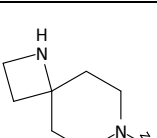
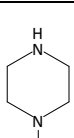
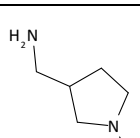
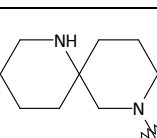
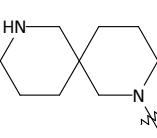
2-65		“	1	546
2-66		“	1	546
2-67		“	1	552
2-68		“	1	516
2-69		“	1	516
2-70		“	1	510
2-71		“	1	502
2-72		“	1	518
2-73		“	1	488
2-74		“	1	462
2-75		“	1	544

2-76		“	1	490
2-77		“	1	488
2-78		“	1	516
2-79		“	1	530
2-80			1	542
2-81		“	1	568
2-82		“	1	598
2-83		“	1	612
2-84		“	1	556
2-85		“	1	542
2-86		“	1	570
2-87		“	1	568

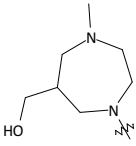
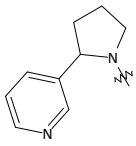
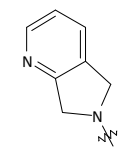
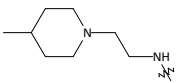
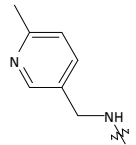
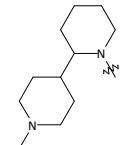
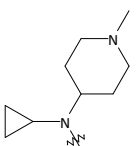
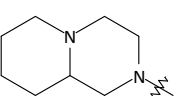
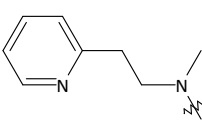
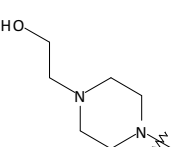
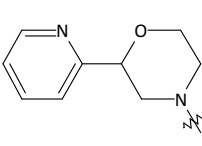
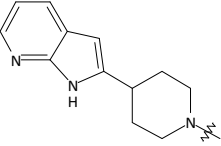
2-88		“	1	598
2-89		“	1	614
2-90		“	1	662
2-91		“	1	647
2-92		“	1	647
2-93		“	1	610
2-94			1	505
2-95			1	619
2-96		“	1	578
2-97		“	1	570
2-98		“	1	542

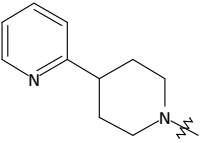
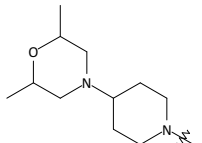
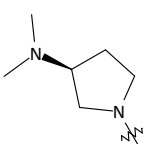
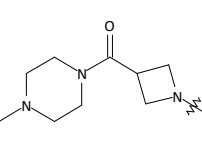
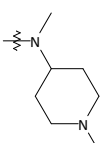
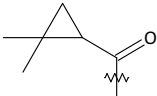
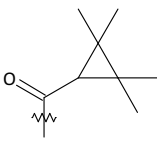
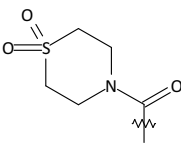
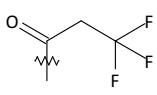
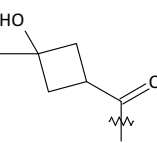
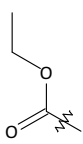
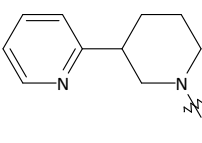
2-99		“	1	599
2-100		“	1	586
2-101		“	1	584
2-102		“	1	599
2-103		“	1	643
2-104		“	1	640
2-105			1	558
2-106	“		1	503
2-107	“		1	544
2-108	“		1	572
2-109	“		1	530
2-110			1	548

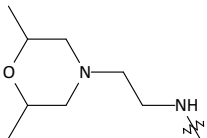
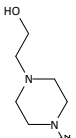
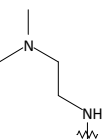
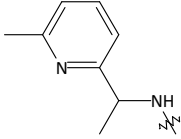
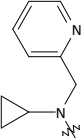
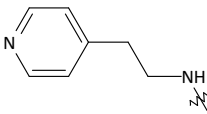
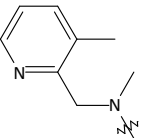
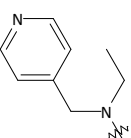
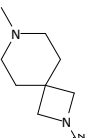
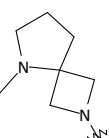
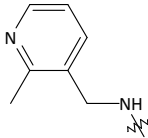
2-111		“	1	518
2-112		“	1	519
2-113		“	1	490
2-114		“	1	504
2-115		“	1	518
2-116		“	1	532
2-117		“	1	580
2-118		“	1	532
2-119		“	1	526
2-120		“	1	532
2-121		“	1	552

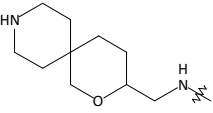
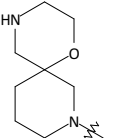
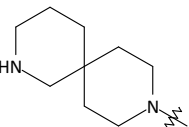
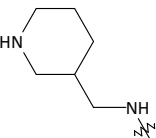
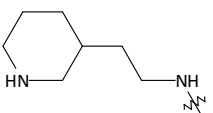
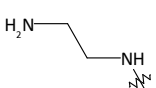
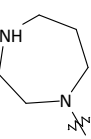
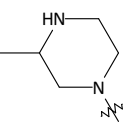
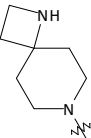
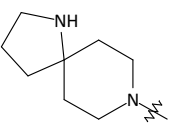
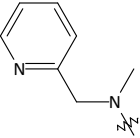
2-122		“	1	516
2-123		“	1	532
2-124		“	1	512
2-125		“	1	532
2-126		“	1	502
2-127		“	1	518
2-128		“	1	516
2-129		“	1	476
2-130		“	1	490
2-131		“	1	544
2-132		“	1	544

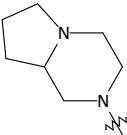
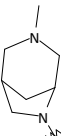
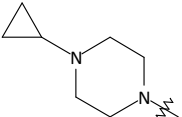
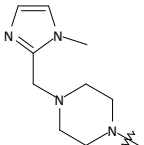
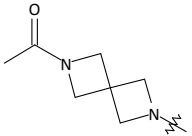
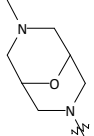
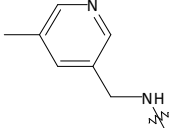
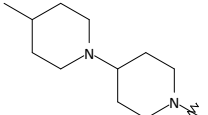
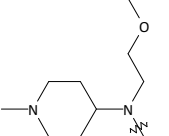
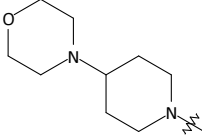
2-133		“	1	530
2-134		“	1	546
2-135		“	1	530
2-136			1	582
2-137		“	1	542
2-138		“	1	542
2-139		“	1	570
2-140		“	1	644
2-141		“	1	614
2-142		“	1	581
2-143		“	1	604

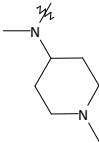
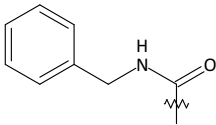
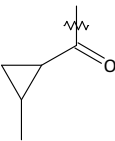
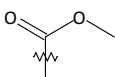
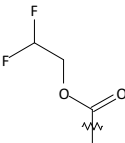
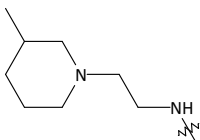
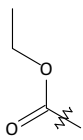
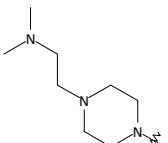
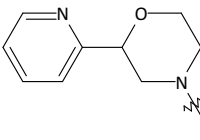
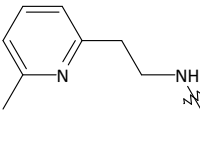
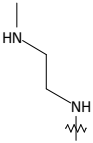
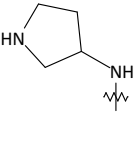
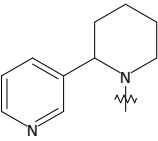
2-144		“	1	586
2-145		“	1	590
2-146		“	1	562
2-147		“	1	584
2-148		“	1	564
2-149		“	1	624
2-150		“	1	596
2-151		“	1	582
2-152		“	1	578
2-153		“	1	572
2-154		“	1	606
2-155		“	1	643

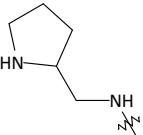
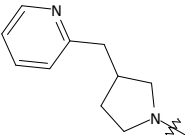
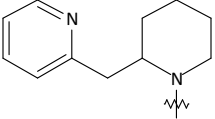
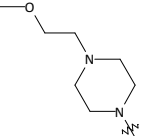
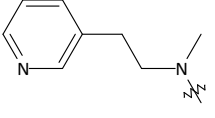
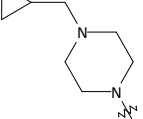
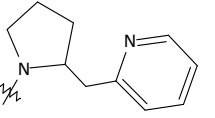
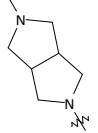
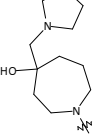
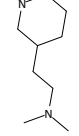
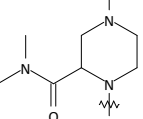
2-156		“	1	604
2-157		“	1	640
2-158		“	1	556
2-159		“	1	625
2-160			1	542
2-161	“		1	570
2-162	“		1	607
2-163	“		1	556
2-164	“		1	558
2-165			1	476
2-166		“	1	552

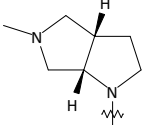
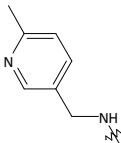
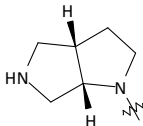
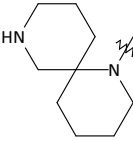
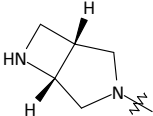
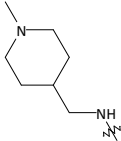
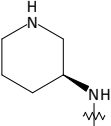
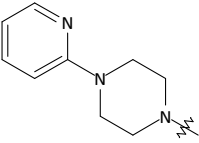
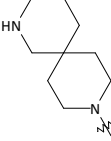
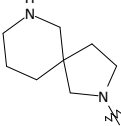
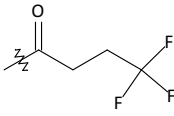
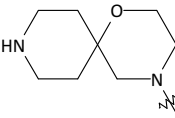
2-167		“	1	548
2-168		“	1	520
2-169		“	1	478
2-170		“	1	526
2-171		“	1	538
2-172		“	1	512
2-173		“	1	526
2-174		“	1	526
2-175		“	1	530
2-176		“	1	516
2-177		“	1	512

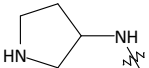
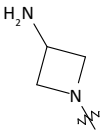
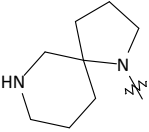
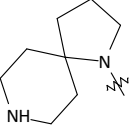
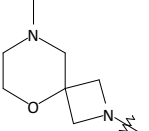
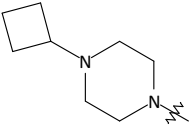
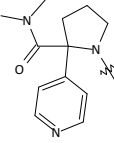
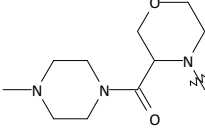
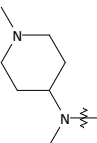
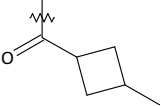
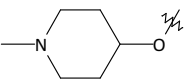
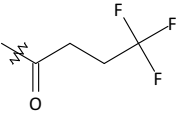
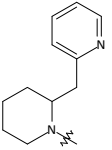
2-189		“	1	626
2-190		“	1	598
2-191		“	1	596
2-192		“	1	556
2-193		“	1	570
2-194		“	1	502
2-195		“	1	542
2-196		“	1	542
2-197		“	1	568
2-198		“	1	582
2-199		“	1	564

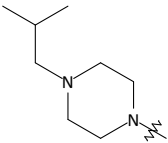
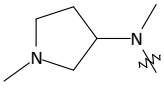
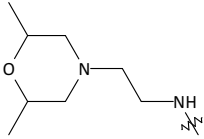
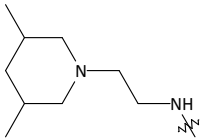
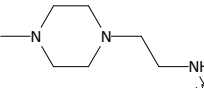
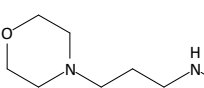
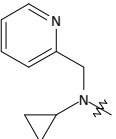
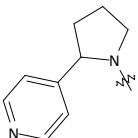
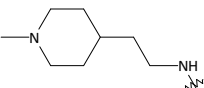
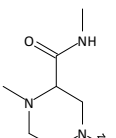
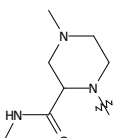
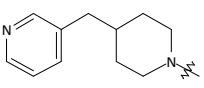
2-200		“	1	568
2-201		“	1	568
2-202		“	1	568
2-203		“	1	622
2-204		“	1	582
2-205		“	1	584
2-206		“	1	564
2-207		“	1	528
2-208		“	1	624
2-209		“	1	614
2-210		“	1	612

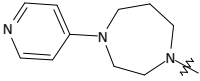
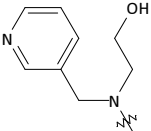
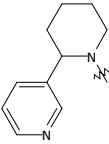
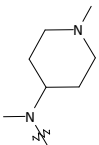
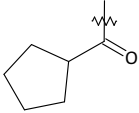
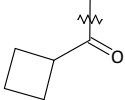
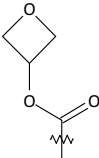
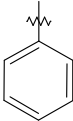
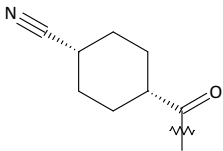
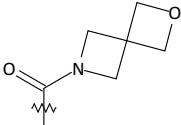
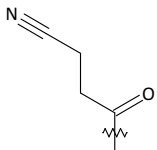
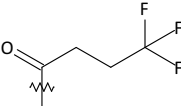
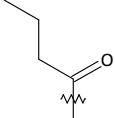
2-222			1	579
2-223	“		1	528
2-224	“		1	504
2-225	“		1	554
2-226			1	532
2-227		“	1	547
2-228		“	1	554
2-229		“	1	526
2-230		“	1	464
2-231		“	1	476
2-232		“	1	552

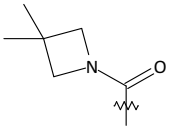
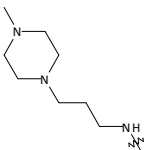
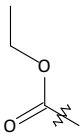
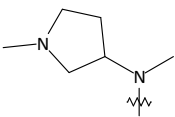
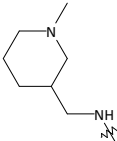
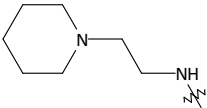
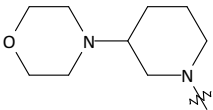
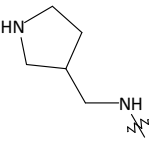
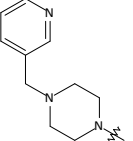
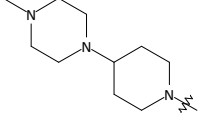
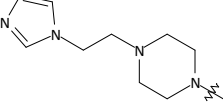
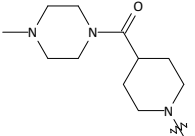
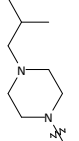
2-233		“	1	490
2-234		“	1	552
2-235		“	1	566
2-236		“	1	534
2-237		“	1	526
2-238		“	1	530
2-239		“	1	552
2-240		“	1	516
2-241		“	1	588
2-242		“	1	546
2-243		“	1	561

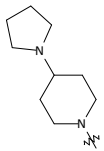
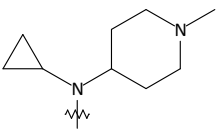
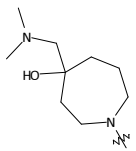
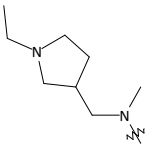
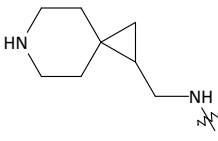
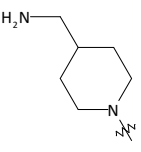
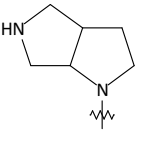
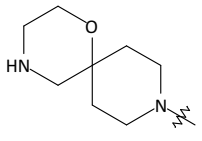
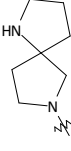
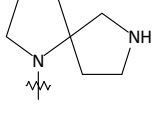
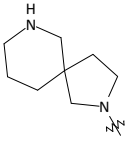
2-244		“	1	516
2-245		“	1	512
2-246		“	1	502
2-247		“	1	544
2-248		“	1	488
2-249		“	1	518
2-250		“	1	490
2-251		“	1	553
2-252		“	1	544
2-253			1	582
2-254		“	1	598

2-255		“	1	528
2-256		“	1	514
2-257		“	1	582
2-258		“	1	582
2-259		“	1	584
2-260		“	1	582
2-261		“	1	661
2-262		“	1	655
2-263			1	542
2-264			1	557
2-265		“	1	618

2-266		“	1	584
2-267		“	1	556
2-268		“	1	600
2-269		“	1	598
2-270		“	1	585
2-271		“	1	586
2-272		“	1	590
2-273		“	1	590
2-274		“	1	584
2-275		“	1	599
2-276		“	1	599
2-277		“	1	618

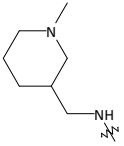
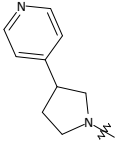
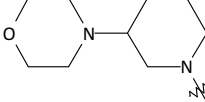
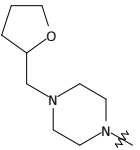
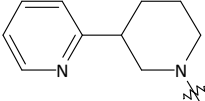
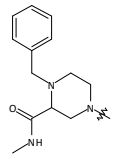
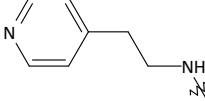
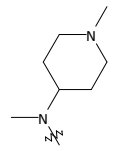
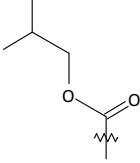
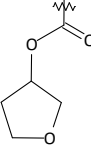
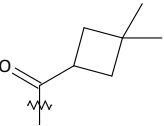
2-278		“	1	619
2-279		“	1	594
2-280		“	1	604
2-281			1	542
2-282	“		1	528
2-283	“		1	546
2-284	“		1	522
2-285	“		1	581
2-286	“		1	571
2-287	“		1	527
2-288	“		1	570
2-289	“		1	516

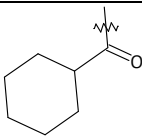
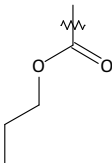
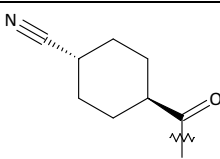
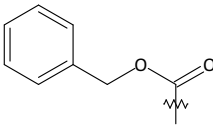
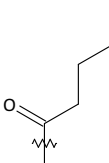
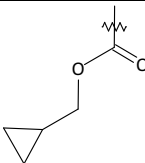
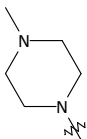
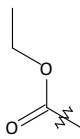
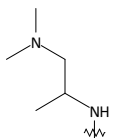
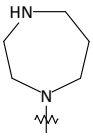
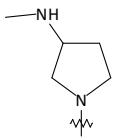
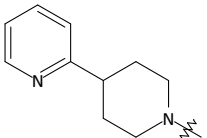
2-290	“		1	556
2-291			1	547
2-292		“	1	504
2-293		“	1	518
2-294		“	1	518
2-295		“	1	560
2-296		“	1	490
2-297		“	1	567
2-298		“	1	573
2-299		“	1	570
2-300		“	1	601
2-301		“	1	532

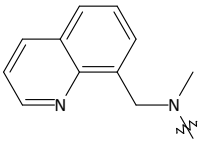
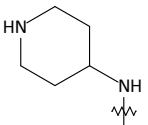
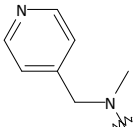
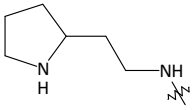
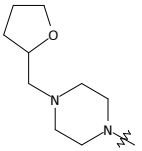
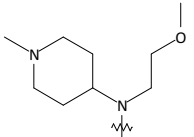
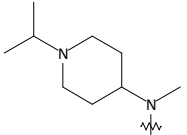
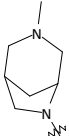
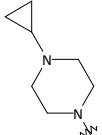
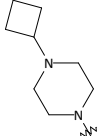
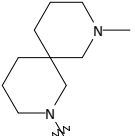
2-302		“	1	544
2-303		“	1	544
2-304		“	1	562
2-305		“	1	532
2-306		“	1	530
2-307		“	1	504
2-308		“	1	502
2-309		“	1	546
2-310		“	1	516
2-311		“	1	516
2-312		“	1	530

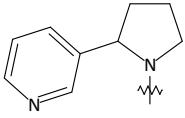
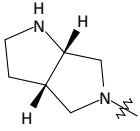
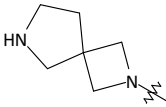
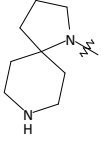
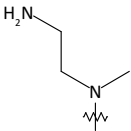
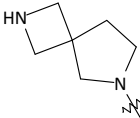
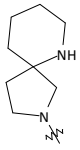
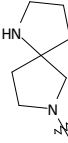
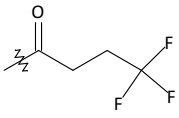
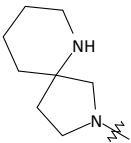
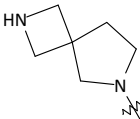
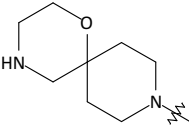
2-313			1	554
2-314		“	1	568
2-315		“	1	582
2-316		“	1	556
2-317		“	1	542
2-318		“	1	528
2-319		“	1	542
2-320		“	1	554
2-321		“	1	554
2-322		“	1	582
2-323		“	1	540
2-324		“	1	610

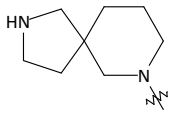
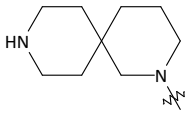
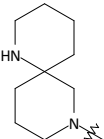
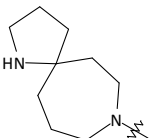
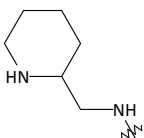
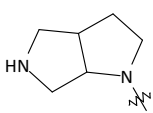
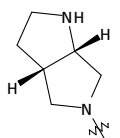
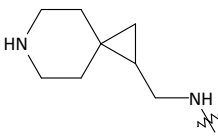
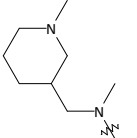
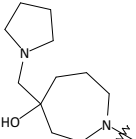
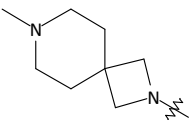
2-325		“	1	613
2-326		“	1	568
2-327		“	1	627
2-328		“	1	568
2-329		“	1	610
2-330		“	1	598
2-331		“	1	586
2-332		“	1	612
2-333		“	1	600
2-334		“	1	584
2-335		“	1	556
2-336		“	1	530

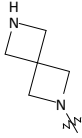
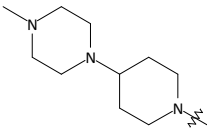
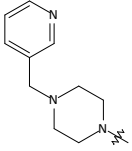
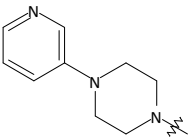
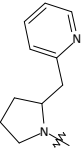
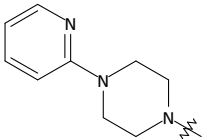
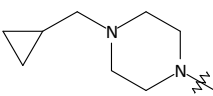
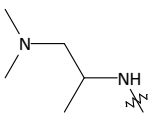
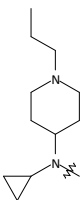
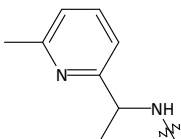
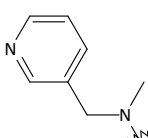
2-337		“	1	570
2-338		“	1	590
2-339		“	1	612
2-340		“	1	612
2-341		“	1	604
2-342		“	1	675
2-343		“	1	564
2-344			1	488
2-345	“		1	530
2-346	“		1	560
2-347	“		1	556

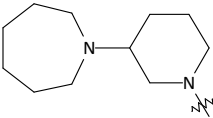
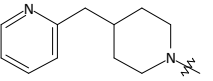
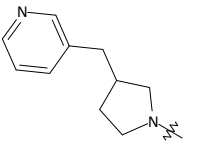
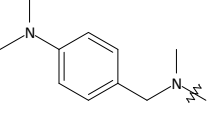
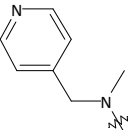
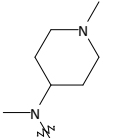
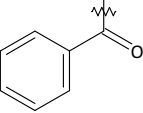
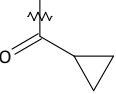
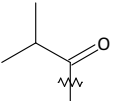
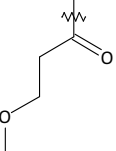
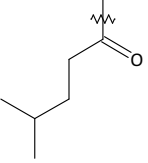
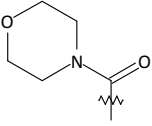
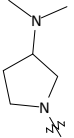
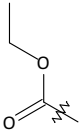
2-348	“		1	556
2-349	“		1	532
2-350	“		1	581
2-351	“		1	580
2-352	“		1	530
2-353	“		1	544
2-354			1	490
2-355		“	1	492
2-356		“	1	490
2-357		“	1	490
2-358		“	1	552

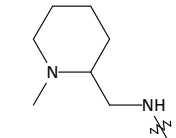
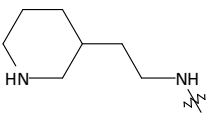
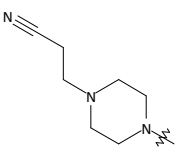
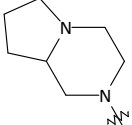
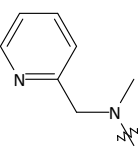
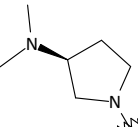
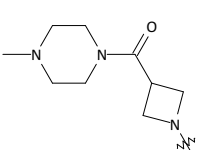
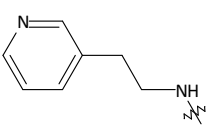
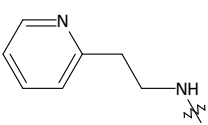
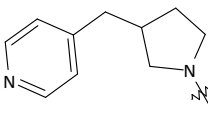
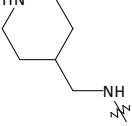
2-359		“	1	562
2-360		“	1	490
2-361		“	1	512
2-362		“	1	504
2-363		“	1	560
2-364		“	1	562
2-365		“	1	546
2-366		“	1	516
2-367		“	1	516
2-368		“	1	530
2-369		“	1	558

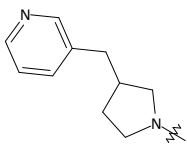
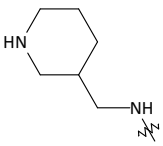
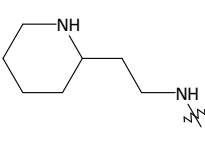
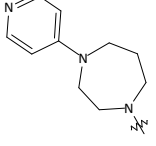
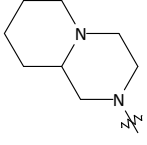
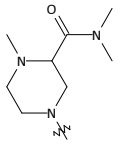
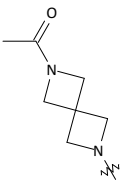
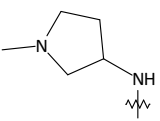
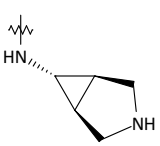
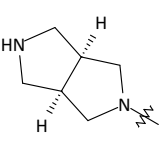
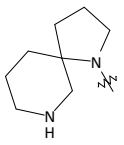
2-370		“	1	538
2-371		“	1	502
2-372		“	1	502
2-373		“	1	530
2-374		“	1	464
2-375		“	1	502
2-376		“	1	530
2-377			1	568
2-378		“	1	582
2-379		“	1	554
2-380		“	1	598

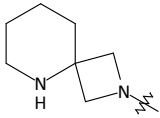
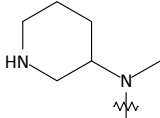
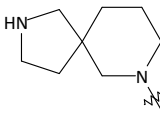
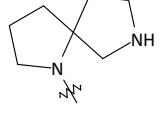
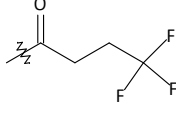
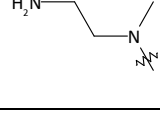
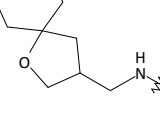
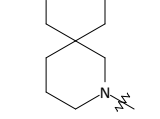
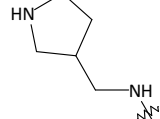
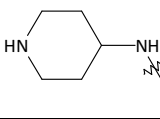
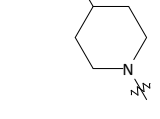
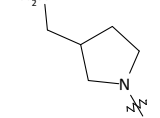
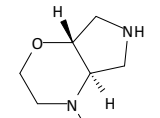
2-381		“	1	582
2-382		“	1	596
2-383		“	1	596
2-384		“	1	596
2-385		“	1	556
2-386		“	1	554
2-387		“	1	554
2-388		“	1	582
2-389		“	1	584
2-390		“	1	640
2-391		“	1	582

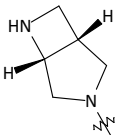
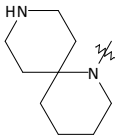
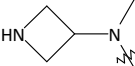
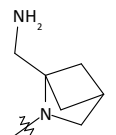
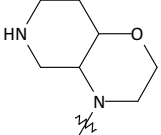
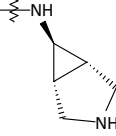
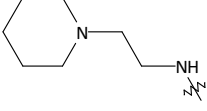
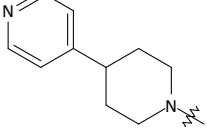
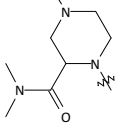
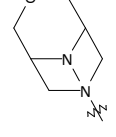
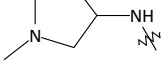
2-392		“	1	540
2-393		“	1	625
2-394		“	1	619
2-395		“	1	605
2-396		“	1	604
2-397		“	1	605
2-398		“	1	582
2-399		“	1	544
2-400		“	1	624
2-401		“	1	578
2-402		“	1	564

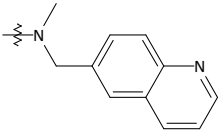
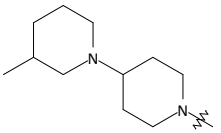
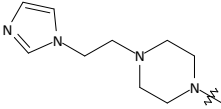
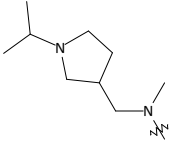
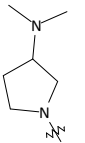
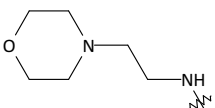
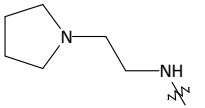
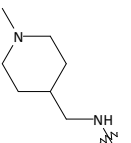
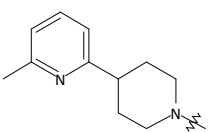
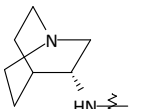
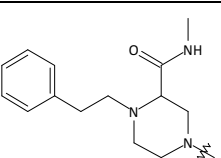
2-403		“	1	624
2-404		“	1	618
2-405		“	1	604
2-406		“	1	606
2-407		“	1	564
2-408			1	488
2-409	“		1	514
2-410	“		1	516
2-411	“		1	532
2-412	“		1	544
2-413	“		1	559
2-414			1	504

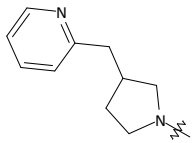
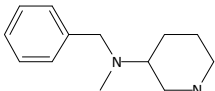
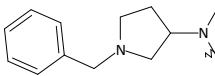
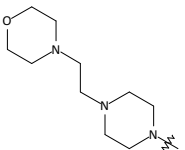
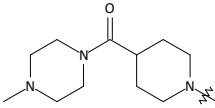
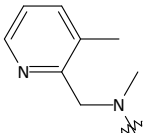
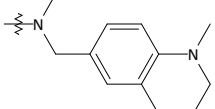
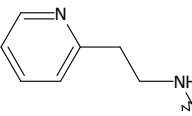
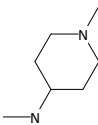
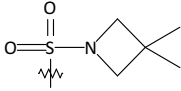
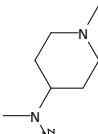
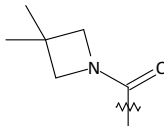
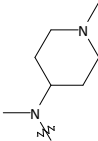
2-415		“	1	518
2-416		“	1	518
2-417		“	1	529
2-418		“	1	516
2-419		“	1	512
2-420		“	1	504
2-421		“	1	573
2-422		“	1	512
2-423		“	1	512
2-424		“	1	552
2-425		“	1	504

2-426		“	1	552
2-427		“	1	504
2-428		“	1	518
2-429		“	1	567
2-430		“	1	530
2-431		“	1	561
2-432		“	1	530
2-433		“	1	490
2-434		“	1	488
2-435		“	1	502
2-436		“	1	530

2-437		“	1	516
2-438		“	1	504
2-439		“	1	530
2-440			1	568
2-441		“	1	516
2-442		“	1	612
2-443		“	1	596
2-444		“	1	542
2-445		“	1	542
2-446		“	1	556
2-447		“	1	542
2-448		“	1	570

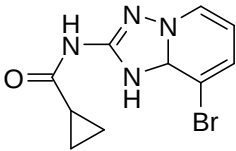
2-449		“	1	540
2-450		“	1	596
2-451		“	1	528
2-452		“	1	554
2-453		“	1	584
2-454		“	1	540
2-455		“	1	570
2-456		“	1	604
2-457		“	1	613
2-458		“	1	584
2-459		“	1	542

2-460		“	1	614
2-461		“	1	624
2-462		“	1	622
2-463		“	1	598
2-464		“	1	556
2-465		“	1	572
2-466		“	1	556
2-467		“	1	570
2-468		“	1	618
2-469		“	1	568
2-470		“	1	689

2-471		“	1	604
2-472		“	1	646
2-473		“	1	632
2-474		“	1	641
2-475		“	1	653
2-476		“	1	578
2-477		“	1	632
2-478		“	1	564
2-479			1	593
2-480			2	571
2-481		“	0	543

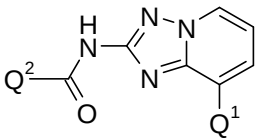
2-482			1	513
2-483			1	570
2-484		“	1	584
2-485		“	1	584
2-486		“	1	640

Ejemplo 3 a: (8-Bromo-1,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Puede prepararse (8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico de acuerdo con el documento WO 2010/010186, incorporado en el presente documento por referencia, y funcionalizarse usando los métodos descritos anteriormente en los Ejemplos 1 y 2.

Tabla III



Ej	Q ¹	Q ²	CLEM (IEN) <i>m/z</i> [M+H ⁺]
3-1			391

Ensayos enzimáticos

Los ensayos de enzima JAK se llevaron a cabo del modo siguiente:

La actividad del dominio de cinasa de JAK1 y JAK2 se midió controlando la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr, marcado fluorescentemente en el extremo N-terminal con 5-carboxifluoresceína) usando la tecnología Caliper LabChip® (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (K_i), los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y se añadieron a 50 μ l de reacciones de cinasa que contenían enzima purificada (JAK1 1,5 nM, o JAK2 0,2 nM JAK2), tampón HEPES 100 mM (pH 7,2), Brij-35 al 0,015 %, sustrato de péptido 1,5 μ M, ATP (25 μ M), $MgCl_2$ 10 mM, DTT 4 mM a una concentración final de DMSO del 2 %. Las reacciones se incubaron a 22 °C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos y se detuvieron mediante la adición de 25 μ l de una solución que contenía EDTA (tampón HEPES 100 mM (pH 7,2), Brij-35 al 0,015 %, EDTA 150 mM). dando como resultado una concentración final de EDTA de 50 mM. Después de terminar la reacción de cinasa, se determinó la proporción de producto fosforilado como una fracción del sustrato peptídico total usando el dispositivo Caliper LabChip® 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se determinaron entonces los valores de K_i usando el modelo de unión estrecha de Morrison (Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)) modificado para inhibición competitiva de ATP [$K_i = K_{i,ap} / (1 + [ATP] / K_{m,ap})$].

El ensayo de la ruta de JAK1 en líneas celulares se llevó a cabo del modo siguiente:

La potencia inhibidora (CE_{50}) se determinó en ensayos basados en células diseñados para medir la fosforilación de STAT dependiente de JAK1. Como se ha indicado anteriormente, la inhibición de la señalización de IL-4, IL-13, e IL-9 mediante el bloqueo de la ruta de señalización de Jak/Stat puede aliviar los síntomas asmáticos en modelos preclínicos de inflamación de pulmón (Mathew et al., 2001, J Exp Med 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, Eur J. Pharmacol 582(1-3): 154-161).

En una estrategia de ensayo, Se usaron células TF-1 de eritroleucemia humana obtenidas de la American Type Culture Collection (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC; Manassas, VA) para medir la fosforilación de STAT6 dependiente de JAK1 aguas abajo de la estimulación de IL-13. Antes de su uso en los ensayos, se sometió a ayuno de GM-CSF a las células TF-1 durante toda una noche en medio OptiMEM (Life Technologies, Grand Island, NY)

suplementadas con carbón al 0,5 %/suero de ternero fetal (FBS) desnudado con dextrano, aminoácidos no esenciales (AANE) 0,1 mM, y piruvato de sodio 1 mM. Los ensayos se ejecutaron en placas de 384 pocillos en medio OptiMEM sin suero usando 300.000 células por pocillo. En una segunda estrategia de ensayo, se emplacaron células epiteliales bronquiales humanas BEAS-2B obtenidas de la ATCC a 100.000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos un día antes del experimento. El ensayo de BEAS-2B se ejecutó en medio de crecimiento completo (medio basal epitelial bronquial más bulletkit; Lonza; Basilea, Suiza).

Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie a 1:2 en DMSO y después se diluyeron a 1:50 en medio justo antes de usarse. Se añadieron los compuestos diluidos a las células, para una concentración final de DMSO del 0,2 %, y se incubaron durante 30 min (para el ensayo de TF-1) o 1 h (para el ensayo BEAS-2B) a 37 °C. Después, se estimuló a las células con citocina humana recombinante a sus concentraciones de CE₉₀ respectivas, previamente determinadas para cada lote individual. Las células se estimularon con IL-13 (R&D Systems, Minneapolis, MN) durante 15 min a 37 °C. Las reacciones de células TF-1 se detuvieron mediante la adición directa de tampón de lisis 10 x (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), mientras que las incubaciones de células BEAS-2B se detuvieron retirando medio y añadiendo tampón de lisis 1 x. Se congelaron las muestras resultantes en placas a -80 °C. La inhibición de la fosforilación de STAT6 mediada por compuesto se midió en los lisados celulares usando tecnología MesoScale Discovery (MSD) (Gaithersburg, MD). Los valores de CE₅₀ se determinaron como la concentración de compuesto necesaria para una inhibición de la fosforilación de STAT del 50 % en relación a la medida para el control de DMSO.

La Tabla 4 proporciona información de CI₅₀ de JAK1 K_i, JAK2 K_i e IL-13-pSTAT6 para los Ejemplos indicados de las Tablas indicadas.

Tabla 4:

Número de Tabla	Número de ejemplo	JAK1 Ki (M)	JAK2 Ki (M)	IL-13-pSTAT6 CI ₅₀ (M)	IL13-pSTAT6 BEASB2B CI ₅₀ (M)
1	1-1	0,01672	0,00085		
1	1-2	0,07402	0,01425		
1	1-3	0,45468	0,09239	>10	
1	1-4	0,08151	0,01240	6,5881	

1	1-5	0,04475	0,00515	0,7669	
1	1-6	0,26472	0,03993	3,0729	
1	1-7	0,06210	0,00651		
1	1-8	0,14044	0,02309	0,7563	
1	1-9	0,48874	0,06321	>10	
1	1-10	0,32136	0,07465	>10	
1	1-11	0,02593	0,00628	0,2352	
1	1-12	0,40601	0,07747	3,4017	
1	1-13	0,05838	0,01312	0,4936	
1	1-14	0,05240	0,00753		
1	1-15	0,18745	0,01220		
1	1-16	0,18468	0,02552		
1	1-17	0,00291	0,00112	0,0339	0,1530
1	1-18	0,08788	0,01733		
1	1-19	0,17775	0,03197		
1	1-20	0,19653	0,03681		
1	1-21	0,01461	0,00649	0,3330	
1	1-22	0,17116	0,03212		
1	1-23	0,01108	0,00250	0,0737	
1	1-24	0,15679	0,01914		
1	1-25	0,39046	0,04911		
1	1-26	0,03691	0,00408		
1	1-27	0,22126	0,01721		
1	1-28	0,07039	0,00821		
1	1-29	0,40172	0,04742		
1	1-30	0,00170	0,00027	0,2523	
1	1-31	0,45295	0,05243		
1	1-32	0,10910	0,02875		
1	1-33	0,21856	0,03866		
1	1-34	0,01874	0,00861	0,9155	
1	1-35	0,18364	0,02768		
1	1-36	0,00735	0,00432	0,1422	
1	1-37	0,02357	0,00670	0,0763	
1	1-38	0,00686	0,00559	0,1517	
1	1-39	0,00773	0,00352		
1	1-40	0,01146	0,00458		
1	1-41	0,00205	0,00020	0,0159	0,0420

1	1-42	0,91987	1,09362		
1	1-43	0,03101	0,00784		0,9680
1	1-44	0,05244	0,00703	0,1679	
1	1-45	0,19352	0,02040		
1	1-46	0,10061	0,01013		
1	1-47	0,00135		0,0103	0,0581
1	1-48	0,00230			
1	1-49	0,00321			
1	1-50	0,00311			
1	1-51	0,00374			
1	1-52	0,00188		0,0211	
1	1-53	0,00103		0,0274	
1	1-54	0,00115		0,1004	
1	1-55	0,00319			
1	1-56	0,00430			
1	1-57	0,00336			
1	1-58	0,00318			
1	1-59	0,00127		0,0155	
1	1-60	0,00106		0,0122	
1	1-61	0,00253			
1	1-62	0,00142		0,0228	
1	1-63	0,00413			
1	1-64	0,00227			
1	1-65	0,00234			
1	1-66	0,00222			
1	1-67	0,00341			
1	1-68	0,00216			
1	1-69	0,00612			
1	1-70	0,00257			
1	1-71	0,00450			
1	1-72	0,00353			
1	1-73	0,01098			
1	1-74	0,00134		0,0335	
1	1-75	0,00248			
1	1-76	0,00151		0,0127	
1	1-77	0,00329			
1	1-78	0,00326			

1	1-79	0,00479			
1	1-80	0,00347			
1	1-81	0,00082		0,0109	
1	1-82	0,00309			
1	1-83	0,00324			
1	1-84	0,00237			
1	1-85	0,00249			
1	1-86	0,00201		0,0213	
1	1-87	0,00474			
1	1-88	0,00270			
1	1-89	0,00190		0,1266	
1	1-90	0,00297			
1	1-91	0,00255			
1	1-92	0,00168		0,0593	
1	1-93	0,00613			
1	1-94	0,00258			
1	1-95	0,00193		0,1148	
1	1-96	0,00172		0,0646	
1	1-97	0,00198		0,0250	
1	1-98	0,00144		0,0119	0,0424
1	1-99	0,00332			
1	1-100	0,00281			
1	1-101	0,00194		0,0140	
1	1-102	0,00173		0,0450	0,0547
1	1-103	0,00154		0,0238	
1	1-104	0,00326			
1	1-105	0,00114		0,0141	
1	1-106	0,00227			
1	1-107	0,00277			
1	1-108	0,00277			
1	1-109	0,00408			
1	1-110	0,00458			
1	1-111	0,00149		0,0156	
1	1-112	0,01145	0,00380		
1	1-113	0,00164		0,0267	
1	1-114	0,00186		0,0297	
1	1-115	0,00302			

1	1-116	0,00295		0,0340	
1	1-117	0,00252	0,00085	0,0292	
1	1-118	0,00269			0,1120
1	1-119	0,00266			
1	1-120	0,00510			
1	1-121	0,00297		0,1311	
1	1-122	0,00271			
1	1-123	0,00257	0,00070	0,0258	
1	1-124	0,00542			
1	1-125	0,00225	0,00063	0,0164	0,0428
1	1-126	0,00322			
1	1-127	0,00199		0,0147	0,0245
1	1-128	0,00448			
1	1-129	0,00187	0,00174	0,0377	
1	1-130	0,00371			
1	1-131	0,00720			
1	1-132	0,00279			
1	1-133	0,00278			
1	1-134	0,00207			
1	1-135	0,00148			
1	1-136	0,00342			
1	1-137	0,00388			
1	1-138	0,00153	0,00356	0,1351	
1	1-139	0,00248	0,00195	0,0206	
1	1-140	0,00488			
1	1-141	0,00171		0,0579	
1	1-142	0,00311			
1	1-143	0,00349			
1	1-144	0,00424			
1	1-145	0,00576			
1	1-146	0,00305			
1	1-147	0,00210	0,00141	0,0665	
1	1-148	0,00565			
1	1-149	0,00896			
1	1-150	0,00559			
1	1-151	0,00280		0,1073	0,1670
1	1-152	0,00279		0,0650	

1	1-153	0,00243	0,00114	0,0260	
1	1-154	0,00198	0,00064	0,0373	
1	1-155	0,00320			
1	1-156	0,00651			
1	1-157	0,00370			
1	1-158	0,00401			
1	1-159	0,00482			
1	1-160	0,00285			
1	1-161	0,00199		0,0234	0,0485
1	1-162	0,00291			
1	1-163	0,00257			
1	1-164	0,00080		0,0108	
1	1-165	0,00088		0,0251	
1	1-166	0,00213			
1	1-167	0,00179	0,00286	0,0121	
1	1-168	0,00275		0,0226	
1	1-169	0,00670			
1	1-170	0,00151	0,00098	0,0155	
1	1-171	0,01426			
1	1-172	0,00303			
1	1-173	0,00195	0,00245	0,0231	
1	1-174	0,00241	0,00231	0,0311	
1	1-175	0,00174	0,00092	0,1889	
1	1-176	0,00192	0,00207	0,2792	
1	1-177	0,00208	0,00151	0,0232	
1	1-178	0,00115	0,00107	0,0983	
1	1-179	0,00169		0,0843	
1	1-180	0,00164		0,3219	
1	1-181	0,00140		0,1812	
1	1-182	0,00259			
1	1-183	0,00177		0,5361	
1	1-184	0,00115		0,1273	
1	1-185	0,00218			
1	1-186	0,00203		1,0299	
1	1-187	0,00147		0,4620	
1	1-188	0,00135		0,0347	
1	1-189				

1	1-190				
1	1-191				
1	1-192				
1	1-193	0,00195		0,2487	
1	1-194	0,00352			
1	1-195	0,00374			
1	1-196	0,00164		0,0531	
1	1-197	0,00163		0,1575	
1	1-198	0,00157		0,0685	
1	1-199	0,00066		0,1061	
1	1-200	0,00360			
1	1-201	0,00254			
1	1-202	0,00335			
1	1-203	0,00148		0,3424	
1	1-204	0,00408			
1	1-205	0,00189		0,5215	
1	1-206	0,00234			
1	1-207	0,00197		0,1915	
1	1-208	0,00231			
1	1-209	0,00563			
1	1-210	0,00091		0,0435	
1	1-211	0,00219			
1	1-212	0,00188		0,1962	
1	1-213	0,00280			
1	1-214	0,00253			
1	1-215	0,00228			
1	1-216	0,00234			
1	1-217	0,00230			
1	1-218	0,00192		0,1647	
1	1-219	0,00260			
1	1-220	0,00131		0,6369	
1	1-221	0,00117		0,8665	
1	1-222	0,00212			
1	1-223	0,00354			
1	1-224	0,00095		0,1109	
1	1-225	0,00179		0,0308	
1	1-226	0,00181		0,0794	

1	1-227	0,00285			
1	1-228	0,00216			
1	1-229	0,00294			
1	1-230	0,00263		0,0581	
1	1-231	0,00178		0,9157	
1	1-232	0,00283			
1	1-233	0,00258		0,1645	
1	1-234	0,00193		0,0361	
1	1-235	0,00186		0,3105	
1	1-236	0,00256			
1	1-237	0,00147		0,0107	
1	1-238	0,00173		0,1805	
1	1-239	0,00355			
1	1-240	0,00372			
1	1-241	0,00163		0,1154	
1	1-242	0,00251			
1	1-243	0,00252			
1	1-244	0,00270			
1	1-245	0,00261			
1	1-246	0,00036	0,00033	0,0054	0,0892
1	1-247	0,00050	0,00033	0,0184	0,1150
1	1-248	0,10335	0,02210		
1	1-249	0,37191	0,05267		
1	1-250	0,00393	0,00129		0,732
1	1-251	0,00061	0,00041		0,0566
1	1-252	0,00048	0,00050		0,0902
1	1-253	0,00116	0,00092		0,4177
1	1-254	0,00064	0,00039	0,0899	0,661
1	1-255	0,00085	0,00035	0,0271	0,159
1	1-256	0,00117	0,00069	0,0563	0,426
1	1-257	0,02663	0,00234		
1	1-258	0,00181	0,00052	0,0934	1,44
1	1-259	0,02629	0,01070		
1	1-260	0,10551	0,01633		
1	1-261	0,04149	0,00356		
1	1-262	0,00222	0,00064	0,1201	
1	1-263	0,00082	0,00096	0,0182	

1	1-264	0,13357	0,12124		
1	1-265	0,00084	0,00057		0,0948
1	1-266	0,00880	0,00254		
1	1-267	0,00042	0,00025		0,0324
1	1-268	0,00071	0,00038		0,0562
1	1-269	0,02853	0,01321		
1	1-270	0,00064	0,00045		0,114
1	1-271	0,00088	0,00094	0,1125	0,533
1	1-272	0,00048	0,00039	0,0487	0,172
1	1-273	0,00059	0,00044	0,1525	0,259
1	1-274	0,00020	0,00017	0,0079	0,0289
1	1-275	0,00021	0,00014	0,003	0,0555
1	1-276	0,00085	0,00048	0,0957	0,082
1	1-277	0,00039	0,00024	0,0231	0,0733
1	1-278	0,00033	0,00023	0,0163	0,0376
1	1-279	0,00041	0,00025	0,0281	0,0346
1	1-280	0,00030	0,00023	0,1245	0,0528
1	1-281	0,00063	0,00039	0,0702	0,134
1	1-282	0,00037	0,00021	0,0426	0,0556
1	1-283	0,00018	0,00015	0,0155	0,0313
1	1-284	0,00057	0,00049	0,0177	0,031
1	1-285	0,00056	0,00055	0,0221	0,0576
1	1-286	0,00027	0,00026	0,0067	0,0762
1	1-287	0,00054	0,00039	0,0225	0,0364
1	1-288	0,00051	0,00040	0,028	0,0677
1	1-289	0,00026	0,00042		0,0081
1	1-290	0,00018	0,00030		0,0059
1	1-291	0,00018	0,00036		0,525
1	1-292	0,14231	0,01850		
1	1-293	0,17252	0,11010		
1	1-294	0,00068	0,00040	0,0627	
1	1-295	0,00738	0,01611		0,729
1	1-296	0,00013	0,00020		0,0126
1	1-297	0,00170	0,00944	0,0367	
1	1-298	0,00063	0,00045	0,1252	
1	1-299	0,00103	0,00057	0,0557	
1	1-300	0,00123	0,00055	0,0263	

1	1-301	0,00123	0,00032	0,1792	
1	1-302	0,0222	0,00637		
1	1-303	0,046	0,00498		
2	2-1	0,00525	0,00107	0,0237	
2	2-2	0,00499	0,00081	0,0340	
2	2-3	0,00226	0,00074	0,1630	
2	2-4	0,00327	0,00062	0,0466	
2	2-5	0,00223	0,00044	1,0911	
2	2-6	0,00223	0,00038	0,5846	
2	2-7	0,00114	0,00025	0,0429	
2	2-8	0,04210	0,01367	0,8488	
2	2-9	0,00876	0,00148	0,6195	
2	2-10	0,05312	0,01562		
2	2-11	0,00194		0,0067	
2	2-12	0,00271			
2	2-13	0,00154	0,00244	0,3382	
2	2-14	0,00251			
2	2-15	0,00128	0,00066	0,0171	
2	2-16	0,00267			
2	2-17	0,00267			
2	2-18	0,00219			0,1340
2	2-19	0,00190	0,00033	0,0557	
2	2-20	0,00162	0,00145	0,2562	
2	2-21	0,00285			
2	2-22	0,00760			
2	2-23	0,00379			
2	2-24	0,00156	0,00098	0,0216	
2	2-25	0,00285			
2	2-26	0,00305			
2	2-27	0,00163	0,00116	0,2568	
2	2-28	0,00142		0,2074	
2	2-29	0,00149		0,0803	
2	2-30	0,00143		0,0403	
2	2-31	0,00151		0,1811	
2	2-32	0,00138		0,5361	
2	2-33	0,00063		0,0233	
2	2-34	0,00193		0,3523	

2	2-35	0,00082		0,0950	
2	2-36	0,00229			
2	2-37	0,00116		0,0854	
2	2-38	0,00121	0,00056	0,0029	0,0286
2	2-39	0,00179		0,0347	
2	2-40	0,00051	0,00046	0,0035	0,0187
2	2-41	0,00058		0,0052	
2	2-42	0,00056	0,00040	0,0047	
2	2-43	0,00258	0,00136	0,0278	
2	2-44	0,00070	0,00050	0,0482	
2	2-45	0,00113	0,00038	0,0090	
2	2-46	0,00140	0,00043	0,0205	
2	2-47	0,00073	0,00060	0,0157	
2	2-48	0,00071	0,00067	0,0335	
2	2-49	0,00061	0,00058	0,0038	0,0102
2	2-50	0,00121	0,00058	0,0651	
2	2-51	0,00140	0,00060	0,0702	
2	2-52	0,00619	0,00183	0,0600	
2	2-53	0,01531	0,00271		
2	2-54	0,00329	0,00076	0,0163	
2	2-55	0,00175	0,00117	0,0100	
2	2-56	0,00142	0,00086	0,0067	0,0594
2	2-57	0,00275			
2	2-58	0,00269			
2	2-59	0,00239			
2	2-60	0,00129	0,00096	0,0204	
2	2-61	0,00364			
2	2-62	0,00109	0,00041	0,0300	
2	2-63	0,00284			0,1510
2	2-64	0,00277			
2	2-65	0,00257			
2	2-66	0,00241			0,2240
2	2-67	0,00294		0,0409	
2	2-68	0,00112	0,00092	0,0119	
2	2-69	0,00410			
2	2-70	0,00194	0,00080	0,0298	
2	2-71	0,00604			

2	2-72	0,00501			
2	2-73	0,00258			
2	2-74	0,00082	0,00101	0,0189	
2	2-75	0,00893			
2	2-76	0,00508			
2	2-77	0,00072	0,00109	0,1340	
2	2-78	0,00136	0,00099	0,3603	
2	2-79	0,00280			
2	2-80	0,00067		0,0794	
2	2-81	0,00157		0,0600	
2	2-82	0,00141		0,2235	
2	2-83	0,00126		0,1971	
2	2-84	0,00093		0,0714	
2	2-85	0,00051		0,0626	
2	2-86	0,00159		0,2155	
2	2-87	0,00149		0,0086	
2	2-88	0,00225			
2	2-89	0,00218			
2	2-90	0,00299			
2	2-91	0,00367			
2	2-92	0,00044		0,0209	
2	2-93	0,00127	0,00093	0,0047	
2	2-94	0,00168	0,00105	0,0236	
2	2-95	0,00075	0,00034	0,0043	
2	2-96	0,00068	0,00034	0,0052	
2	2-97	0,00107	0,00021	0,0137	
2	2-98	0,00111	0,00034	0,0115	
2	2-99	0,00058	0,00050	0,0294	
2	2-100	0,00065	0,00064	0,0847	
2	2-101	0,00081	0,00074	0,0035	0,0318
2	2-102	0,00084	0,00035	0,0337	
2	2-103	0,00269	0,00132	0,1453	
2	2-104	0,00194	0,00044	0,0597	
2	2-105	0,00757	0,00144	0,3728	
2	2-106	0,03856	0,00729	8,5694	
2	2-107	0,00550	0,00104	0,4219	
2	2-108	0,00137	0,00050	0,0098	

2	2-109	0,00502	0,00098	0,0343	
2	2-110	0,00327			
2	2-111	0,00159	0,00106	0,0226	
2	2-112	0,00170	0,00147	0,2326	
2	2-113	0,00142	0,00109	0,0968	
2	2-114	0,00173	0,00140	0,0692	
2	2-115	0,00129	0,00092	0,0190	
2	2-116	0,00214			
2	2-117	0,00457			
2	2-118	0,00348			
2	2-119	0,00168	0,00067	0,0239	
2	2-120	0,00878			
2	2-121	0,00223			
2	2-122	0,00474			
2	2-123	0,00194	0,00067	0,0488	
2	2-124	0,00134	0,00085	0,0385	
2	2-125	0,00382			
2	2-126	0,00233			
2	2-127	0,00313			
2	2-128	0,00273			
2	2-129	0,00402			
2	2-130	0,00128	0,00109	0,2256	
2	2-131	0,00287			
2	2-132	0,00239			
2	2-133	0,00265			
2	2-134	0,00235			
2	2-135	0,00299			
2	2-136	0,00170		0,1631	
2	2-137	0,00083	0,00079	0,0788	
2	2-138	0,00047		0,0619	
2	2-139	0,00118		0,3584	
2	2-140	0,00429			
2	2-141	0,00299			
2	2-142	0,00118		0,0066	
2	2-143	0,00091		0,0079	
2	2-144	0,00098		0,1870	
2	2-145	0,00066		0,0064	

2	2-146	0,00163		0,0065	
2	2-147	0,00681		0,0066	
2	2-148	0,00044	0,00051	0,0032	0,0150
2	2-149	0,00087	0,00040	0,0107	
2	2-150	0,00125	0,00087	0,0083	
2	2-151	0,00149	0,00036	0,0057	
2	2-152	0,00167	0,00049	0,0093	
2	2-153	0,00103	0,00030	0,0286	
2	2-154	0,00091	0,00055	0,0045	0,0806
2	2-155	0,00151	0,00060	0,1317	
2	2-156	0,00056	0,00020	0,0083	
2	2-157	0,00071	0,00027	0,0047	
2	2-158	0,00105		0,0073	
2	2-159	0,00041	0,00044	0,0351	
2	2-160	0,01113	0,00151	0,0470	
2	2-161	0,00838	0,00172	0,0442	
2	2-162	0,03732	0,00652		
2	2-163	0,00135	0,00029	0,0284	
2	2-164	0,01502	0,00217		
2	2-165	0,00161	0,00121	0,1874	
2	2-166	0,00357			
2	2-167	0,00198		0,0158	
2	2-168	0,00253			
2	2-169	0,00274			
2	2-170	0,00139	0,00086	0,0148	
2	2-171	0,00351			
2	2-172	0,00153	0,00082	0,0120	
2	2-173	0,00496			
2	2-174	0,00251			
2	2-175	0,00119	0,00077	0,0122	
2	2-176	0,00141	0,00078	0,0081	
2	2-177	0,00087	0,00054	0,0154	
2	2-178	0,00097	0,00057	0,0326	
2	2-179	0,00234			
2	2-180	0,00556			
2	2-181	0,00274			
2	2-182	0,00320			

2	2-183	0,00335			
2	2-184	0,00351			
2	2-185	0,00093	0,00095	0,0299	
2	2-186	0,00135		0,0233	
2	2-187	0,00160		0,6517	
2	2-188	0,00068		0,2390	
2	2-189	0,00088		0,1096	
2	2-190	0,00176		0,0409	
2	2-191	0,00133		0,0637	
2	2-192	0,00058		0,2133	
2	2-193	0,00150		0,2781	
2	2-194	0,00154		0,0942	
2	2-195	0,00066		0,1629	
2	2-196	0,00111		0,0299	
2	2-197	0,00171		0,2953	
2	2-198	0,00145		0,0539	
2	2-199	0,00104	0,00050	0,0042	
2	2-200	0,00185	0,00058	0,0041	
2	2-201	0,00186		0,0060	
2	2-202	0,00104		0,0115	
2	2-203	0,00152		0,0301	
2	2-204	0,00056		0,0897	
2	2-205	0,00122		0,0100	
2	2-206	0,00458	0,00734	0,0034	
2	2-207	0,00223		0,1412	
2	2-208	0,00095	0,00036	0,0044	
2	2-209	0,00199	0,00095	0,0299	
2	2-210	0,00081	0,00029	0,0069	0,0456
2	2-211	0,00132	0,00056	0,0071	
2	2-212	0,00091	0,00023	0,0080	
2	2-213	0,00075	0,00058	0,0056	0,0206
2	2-214	0,00061	0,00070	0,0055	
2	2-215	0,00055	0,00021	0,0135	
2	2-216	0,00078	0,00043	0,0074	
2	2-217	0,00076	0,00033	0,0095	
2	2-218	0,00099	0,00044	0,0154	
2	2-219	0,00066	0,00028	0,0033	0,0372

2	2-220	0,00057	0,00039	0,0058	
2	2-221				
2	2-222	0,00413	0,00156	0,4679	
2	2-223	0,00136	0,00035	0,0173	
2	2-224	0,01502	0,00279	0,2044	
2	2-225	0,00129	0,00035	0,0113	
2	2-226	0,00337			
2	2-227	0,00371			
2	2-228	0,00320			
2	2-229	0,00339			
2	2-230	0,00240	0,00096	0,1574	
2	2-231	0,00139	0,00114	0,2677	
2	2-232	0,00210	0,00115	0,2879	
2	2-233	0,00280			
2	2-234	0,00372			
2	2-235	0,00168	0,00047	0,0231	
2	2-236	0,00294			
2	2-237	0,00237			
2	2-238	0,00288			
2	2-239	0,00321			
2	2-240				
2	2-241	0,00108	0,00061	0,0637	
2	2-242	0,00640			
2	2-243	0,00547			
2	2-244	0,00328			
2	2-245	0,00304	0,00074	0,0122	
2	2-246	0,00209	0,00074		
2	2-247	0,00437			
2	2-248	0,00413			
2	2-249	0,01960			
2	2-250	0,00134	0,00103	0,0767	
2	2-251	0,00369			
2	2-252	0,00234			
2	2-253	0,00143		0,1513	
2	2-254	0,00137		0,5875	
2	2-255	0,00286		0,2970	
2	2-256	0,00067		0,0684	

2	2-257	0,00187		0,0605	
2	2-258	0,00194		0,2379	
2	2-259	0,00097		0,0058	
2	2-260	0,00183		0,0053	
2	2-261	0,00167		0,0465	
2	2-262	0,00091		0,0971	
2	2-263	0,00143	0,00065	0,0296	
2	2-264	0,00081	0,00071	0,0117	
2	2-265	0,00056	0,00026	0,0042	
2	2-266	0,00134	0,00039	0,0097	
2	2-267	0,00161	0,00075	0,0087	
2	2-268	0,00060	0,00048	0,0030	0,0266
2	2-269	0,00088	0,00071	0,0051	
2	2-270	0,00062	0,00079	0,0164	
2	2-271	0,00048	0,00045	0,0053	0,0159
2	2-272	0,00076	0,00046	0,0039	0,1065
2	2-273	0,00049	0,00035	0,0055	
2	2-274	0,00062	0,00076	0,0450	
2	2-275	0,00115	0,00053	0,0372	
2	2-276	0,00129	0,00066	0,1290	
2	2-277	0,00068	0,00023	0,0198	
2	2-278	0,00121	0,00008	0,0393	
2	2-279	0,00076	0,00039	0,0388	
2	2-280	0,00067	0,00026	0,0095	
2	2-281	0,00253	0,00066	0,0394	
2	2-282	0,00261	0,00045	0,0464	
2	2-283	0,00465	0,00085	0,0540	
2	2-284	0,01229	0,00135	0,1629	
2	2-285	0,00643	0,00187	0,7389	
2	2-286	0,00899	0,00172	1,7549	
2	2-287	0,00110	0,00022	0,2475	
2	2-288	0,00132	0,00044	0,0127	0,0777
2	2-289	0,00578	0,00101	0,0429	
2	2-290	0,00164	0,00044	0,0377	
2	2-291	0,00190	0,00135	0,0223	
2	2-292	0,00527			
2	2-293	0,00126	0,00121	0,0295	

2	2-294	0,00315			
2	2-295	0,00327			
2	2-296	0,00173	0,00128	0,3831	
2	2-297	0,00205	0,00033		
2	2-298	0,00308			
2	2-299	0,00305			
2	2-300				
2	2-301	0,00371			
2	2-302	0,00348			
2	2-303	0,00361			
2	2-304	0,00624			
2	2-305	0,00384			
2	2-306	0,00144	0,00116	0,4378	
2	2-307	0,00265			
2	2-308	0,00198	0,00089	0,0761	
2	2-309	0,00209			
2	2-310	0,00387			
2	2-311	0,00686	0,00093		
2	2-312	0,00206	0,00087		
2	2-313	0,00157		0,1836	
2	2-314	0,00063		0,1939	
2	2-315	0,00173		0,1089	
2	2-316	0,00069		0,1448	
2	2-317	0,00303	0,00399	0,2284	
2	2-318	0,00065		0,0377	
2	2-319	0,00057		0,0243	
2	2-320	0,00076		0,1199	
2	2-321	0,00078		0,2500	
2	2-322	0,00086		0,1040	
2	2-323	0,00144		0,0175	
2	2-324	0,00105		0,0082	
2	2-325	0,00159		0,1910	
2	2-326	0,00098	0,00066	0,0042	
2	2-327	0,00180		0,0199	
2	2-328	0,00050		0,0123	
2	2-329	0,00091	0,00042	0,0083	
2	2-330	0,00162	0,00073	0,0134	

2	2-331	0,00118	0,00032	0,0089	
2	2-332	0,00051	0,00062	0,0092	
2	2-333	0,00101	0,00039	0,0055	
2	2-334	0,00105	0,00062	0,0043	0,0307
2	2-335	0,00061	0,00064	0,0143	
2	2-336	0,00085	0,00085	0,0086	
2	2-337	0,00057	0,00061	0,0289	
2	2-338	0,00040	0,00022	0,0033	0,0234
2	2-339	0,00116	0,00037	0,0098	
2	2-340	0,00095	0,00031	0,0039	
2	2-341	0,00084	0,00038	0,0114	
2	2-342	0,00074	0,00032	0,0162	
2	2-343	0,00061	0,00037	0,0046	0,0383
2	2-344	0,01982	0,00369	1,7992	
2	2-345	0,00531	0,00153	0,0237	
2	2-346	0,00452	0,00099	0,0891	
2	2-347	0,00110	0,00033	0,0175	0,0411
2	2-348	0,00493	0,00154	0,0347	
2	2-349	0,00346	0,00087	0,0216	
2	2-350	0,01759	0,00481	0,7190	
2	2-351	0,00195	0,00077	0,0526	
2	2-352	0,00557	0,00077	0,0342	
2	2-353	0,00262	0,00079	0,0327	
2	2-354	0,00385			
2	2-355	0,00302			
2	2-356	0,00613			
2	2-357	0,00393			
2	2-358	0,00199		0,0413	
2	2-359	0,00611			
2	2-360	0,00132	0,00108	0,4112	
2	2-361	0,00170	0,00061	0,0089	
2	2-362	0,00175	0,00133	0,2286	
2	2-363	0,00267			
2	2-364	0,00569			
2	2-365	0,00434			
2	2-366	0,00366			
2	2-367	0,00462			

2	2-368	0,00357			
2	2-369	0,00262			
2	2-370				
2	2-371	0,00268			
2	2-372	0,00137	0,00100	0,2962	
2	2-373	0,00276			
2	2-374	0,00252	0,00158	0,0625	
2	2-375	0,00318			
2	2-376	0,00254			
2	2-377	0,00110		0,0555	
2	2-378	0,00153		0,2376	
2	2-379	0,00146		0,2821	
2	2-380	0,00141		0,0384	
2	2-381				
2	2-382	0,00115		0,3755	
2	2-383	0,00155		0,0090	
2	2-384	0,00173		0,0930	
2	2-385	0,00106		0,1738	
2	2-386	0,00121		0,1548	
2	2-387	0,00088		0,1472	
2	2-388	0,00114		0,1413	
2	2-389	0,00134		0,0126	
2	2-390	0,00202		0,1779	
2	2-391	0,00071		0,0057	
2	2-392	0,00118		0,2170	
2	2-393	0,00096	0,00039	0,0234	
2	2-394	0,00063	0,00024	0,0040	
2	2-395	0,00065	0,00018	0,0046	
2	2-396	0,00097	0,00044	0,0054	
2	2-397	0,00118	0,00034	0,0202	
2	2-398	0,00239	0,00068	0,0086	
2	2-399	0,00128	0,00079	0,0121	
2	2-400	0,00135	0,00095	0,0068	
2	2-401	0,00058	0,00034	0,0060	
2	2-402	0,00060	0,00029	0,0056	
2	2-403	0,00085	0,00037	0,0074	
2	2-404	0,00060	0,00024	0,0132	

2	2-405	0,00060	0,00027	0,0075	
2	2-406	0,00112	0,00062	0,0404	
2	2-407	0,00063	0,00028	0,0047	
2	2-408	0,02337	0,00422	0,1878	
2	2-409	0,00400	0,00112	0,1243	
2	2-410	0,00912	0,00155	0,1299	
2	2-411	0,00667	0,00197	0,3481	
2	2-412	0,00435	0,00070	0,0265	
2	2-413	0,01955	0,00359	1,2609	
2	2-414	0,00320			
2	2-415	0,00171	0,00132	0,0130	
2	2-416	0,00164	0,00125	0,5977	
2	2-417	0,00123	0,00045	0,0143	
2	2-418	0,00329			
2	2-419	0,00510			
2	2-420	0,00289			
2	2-421	0,00131	0,00082	0,0241	
2	2-422	0,00180		0,0140	
2	2-423	0,00190	0,00088	0,0173	
2	2-424	0,00225			
2	2-425	0,00085	0,00100	0,2262	
2	2-426	0,00189	0,00055	0,0510	
2	2-427	0,00101	0,00098	0,2152	
2	2-428	0,00168	0,00115	0,4627	
2	2-429	0,00126	0,00068	0,0274	
2	2-430	0,00479			
2	2-431	0,00679			
2	2-432	0,00164	0,00062	0,0430	
2	2-433	0,00121	0,00112	0,0132	
2	2-434	0,00155	0,00114	0,2315	
2	2-435	0,00233			
2	2-436	0,00299			
2	2-437	0,00179	0,00114	0,0337	
2	2-438	0,00403			
2	2-439	0,00289			
2	2-440	0,00047		0,1555	
2	2-441	0,00053		0,0824	

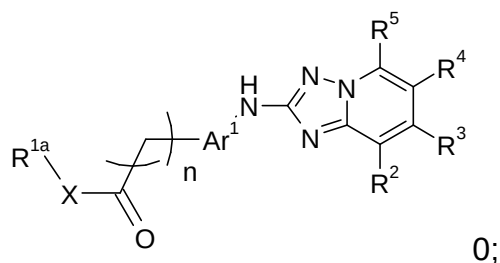
2	2-442	0,00088		0,3050	
2	2-443	0,00120		0,0723	
2	2-444	0,00092	0,00090	0,1538	
2	2-445	0,00127	0,06143	0,4557	
2	2-446	0,00040		0,2085	
2	2-447	0,00090		0,2752	
2	2-448	0,00103		0,1198	
2	2-449	0,00117		0,3546	
2	2-450	0,00177		0,1152	
2	2-451	0,00146		0,2871	
2	2-452	0,00097		0,1343	
2	2-453	0,00123		0,1713	
2	2-454	0,00057		0,0879	
2	2-455	0,00123		0,0055	
2	2-456	0,00092		0,0075	
2	2-457	0,00259			
2	2-458	0,00115		0,0459	
2	2-459	0,00061		0,0205	
2	2-460	0,00093		0,0276	
2	2-461	0,00084	0,00030	0,0061	
2	2-462	0,00087	0,00029	0,0444	
2	2-463	0,00116	0,00065	0,0260	
2	2-464	0,00108	0,00044	0,0091	
2	2-465	0,00052	0,00073	0,0094	
2	2-466	0,00097	0,00079	0,0179	
2	2-467	0,00164	0,00068	0,0209	
2	2-468	0,00069	0,00026	0,0128	
2	2-469	0,00068	0,00076	0,0838	
2	2-470	0,00075	0,00033	0,0130	
2	2-471	0,00083	0,00040	0,0064	
2	2-472	0,00182	0,00062	0,0679	
2	2-473	0,00261	0,00139	0,0481	
2	2-474	0,00100	0,00029	0,0141	
2	2-475	0,00075	0,00038	0,0429	
2	2-476	0,00092	0,00042	0,0105	
2	2-477	0,00157	0,00080	0,1128	
2	2-478	0,00076	0,00043	0,0048	

2	2-479	0,01796	0,00310	0,2390	
2	2-480	0,00446	0,00085	0,1779	
2	2-481	0,26562	0,05267		
3	3-1	0,10799	0,14510		

En blanco: no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 0,



y estereoisómeros y sales del mismo, en la que:

Ar^1 es fenileno o heteroarileno de 3-11 miembros, en la que Ar^1 está opcionalmente sustituido;

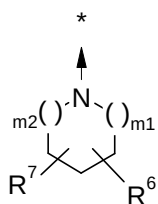
X es $-O-$ o $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-$, en la que R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y p es de 0 a 6, y en el que la porción $-N(R^{1b})-$ de $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-$ está enlazada al carbono del carbononilo de Fórmula 0;

R^{1a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, o heterociclilo de 3-11 miembros y R^{1a} está opcionalmente sustituido con R^9 ;

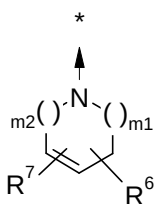
R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_8 , y en el que una o más unidades de alquileo de dicho grupo alquilo están opcionalmente sustituidas con $-O-$ y en el que cualquier grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH, o

cuando p es 0 y X es $-N(R^{1b})-$, R^{1a} y R^{1b} pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que R^{1a} y R^{1b} están unidos para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con R^9 ;

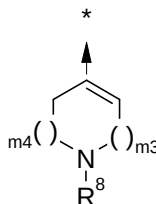
R^2 es un heterociclilo de 3-11 miembros que contiene al menos 1 nitrógeno 1, seleccionado entre los grupos (a) – (e) y (h) – (j), o un anillo cicloalqueno C_5-C_8 (f), o un grupo $-O-(CR^xR^y)_q-Ar^2$ (g) en el que R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , q es de 0 a 3 y Ar^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-11 miembros opcionalmente sustituido:



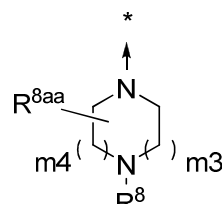
(a)



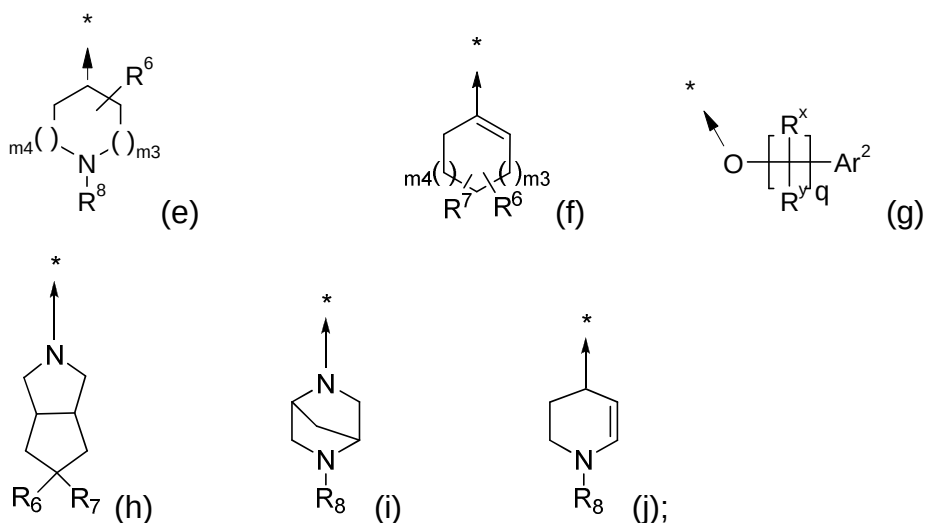
(b)



(c)



(d)



R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F y Cl;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, CN, fenilo, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros, (alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0-C_6) $NR^aC(O)$ (alquilo C_1-C_6), (alquilen C_0-C_6) $NR^aC(O)$ (fenilo), (alquilen C_0-C_6) $C(O)R^{8a}$, (alquilen C_0-C_6) $C(O)OR^{8a}$, alcoxi C_1-C_6 , $-O$ -(cicloalquilo C_3-C_8), $-O$ -(alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, $-C=N-O$ -(alquilo C_1-C_6), $-O$ -(alquil C_1-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros, (alquilen C_0-C_6) NR^aSO_2 (alquilo C_1-C_6), (alquilen C_0-C_6) NR^aSO_2 (fenilo), y $-O$ -(heterociclilo de 3-11 miembros); en los que dicho alquilo, alquilen, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido,

o R_6 y R_7 forman juntos un fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)fenilo, (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros, $-C(O)NR^aR^b$, $SO_2NR^aR^b$, (alquilen C_1-C_6) $C(O)OR^{8a}$ o $C(O)R^{8a}$, en los que dicho alquilo, alquilen, heterociclilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido;

R^{8a} es H, NR^aR^b , alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)fenilo, o (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros, en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^{8aa} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OH, o $C(O)NR^aR^b$; o
o R^8 y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros;

R^9 , independientemente cada vez que aparece, es OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , (alquilen C_0-C_6)fenilo, (alquilen C_0-C_6)-heterociclilo de 3-11 miembros, (alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0-

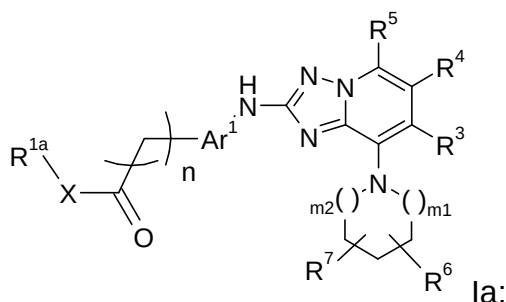
$C_6)NR^aR^b$, o $C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, en los que dicho alquilo, alquilen, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^a y R^b , independientemente cada vez que aparece, se seleccionan entre grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno o CN, (alquilen C_0-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 , o (alquilen C_0-C_6)fenilo, y en el que una o más unidades de alquilen de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con $-O-$, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido;

m^1 , m^2 , m^3 y m^4 son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

n es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ia:



en la que Ar^1 , X , R^{1a} , R^3-R^7 , m^1 , m^2 y n son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que m^1 es 1 y m^2 es 1, o m^1 es 2 y m^2 es 1.

4. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-3, en el que:

R^6 y R^7 están unidos al anillo en el mismo átomo de carbono; o

R^6 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido;

o

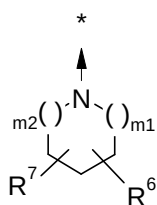
R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido y R^7 es OH, (alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0-C_6)CN o $-O-(\text{alquil } C_0-C_6)CN$;

o

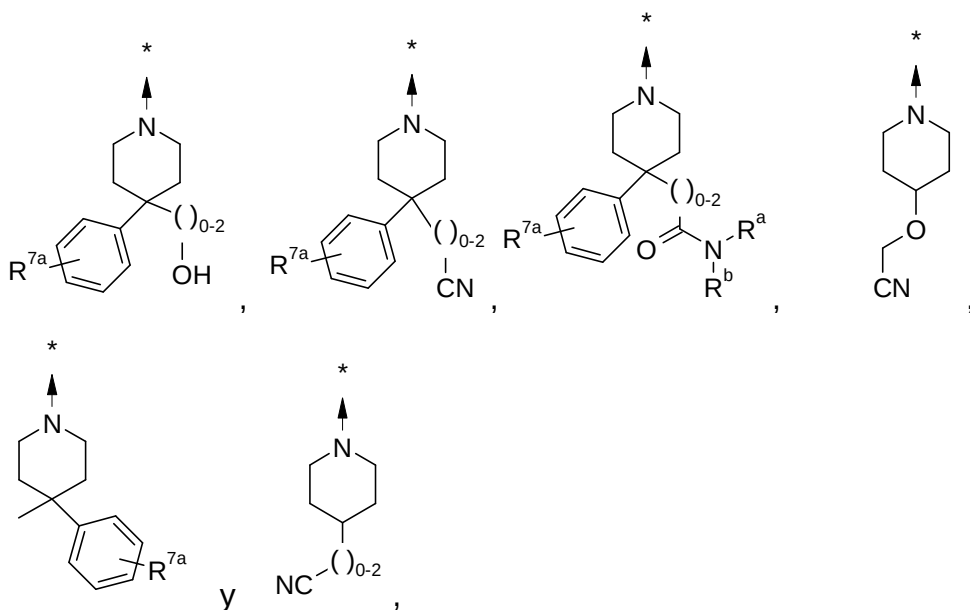
R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona entre (alquilen C_0-C_6) $C(O)NR^aR^b$, (alquilen C_0-C_6)CN, alcoxi C_1-C_6 , $-O-(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)$, $-O-(\text{alquilen } C_0-C_6)C(O)NR^aR^b$, y $-O-(\text{alquilen } C_1-C_6)CN$; o

R^6 y R^7 forman juntos un heterocicloalquilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con oxo.

5. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-4, en el que

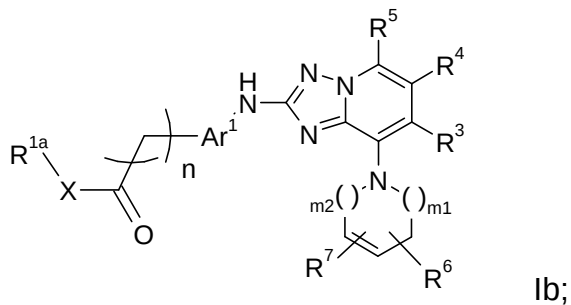


se selecciona entre



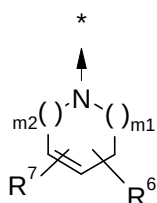
en las que R^{7a} se selecciona entre, halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y $-CN$.

6. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-4, en el que uno o ambos de R^6 y R^7 están localizados en la posición para del anillo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ib:

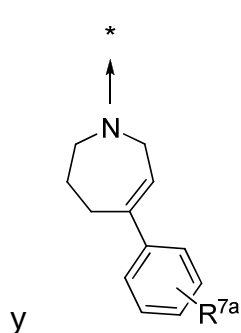
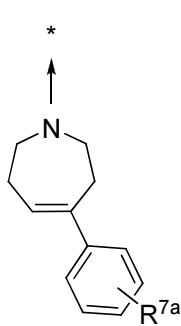
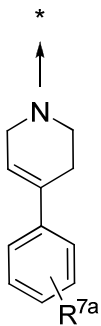


Ib;

- en la que Ar^1 , X, R^{1a} , R^3-R^7 , m^1 , m^2 y n son como se definen en la reivindicación 1.
8. El compuesto como en la reivindicación 1 o 7, en el que m^1 es 1 y m^2 es 2, o m^1 es 2 y m^2 es 1, o m^1 es 1 y m^2 es 1.
 9. El compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 6-8, en el que R^6 es H y R^7 es fenilo sustituido.
 10. El compuesto como en una de las reivindicaciones 7-9, en el que

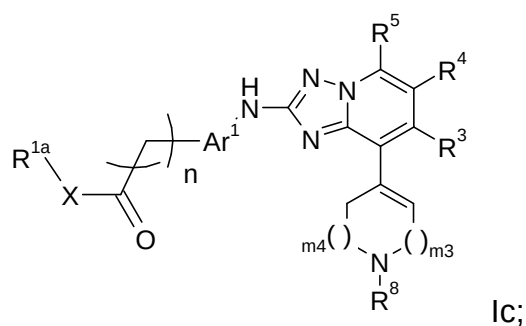


se selecciona entre



en la que R^{7a} se selecciona entre, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y CN.

11. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ic:

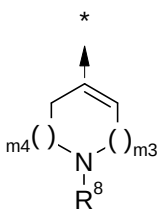


Ic;

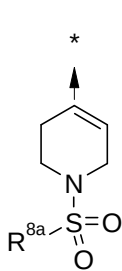
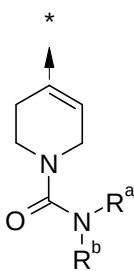
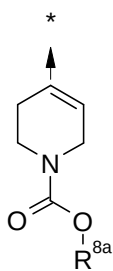
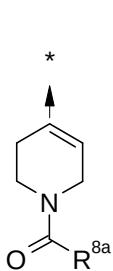
en la que Ar^1 , X, R^{1a} , R^3-R^5 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en la reivindicación 1.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que m^3 es 1 y m^4 es 1, o m^3 es 1 y m^4 es 2, o m^3 es 1 y m^4 es 0.

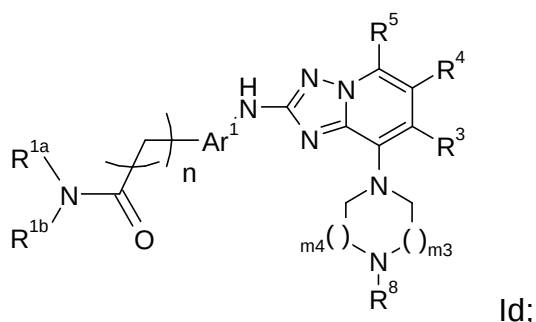
13. El compuesto como en la reivindicación 11 o 12, en el que



se selecciona entre



14. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Id:

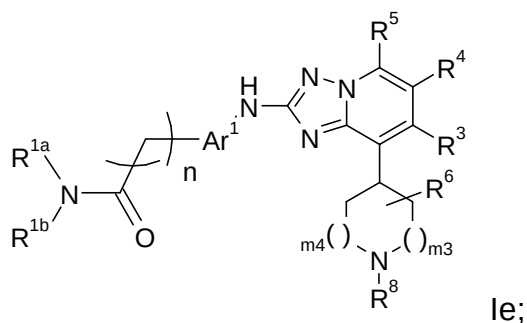


en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^5 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que m^3 es 1 y m^4 es 1, m^3 es 1 y m^4 es 1, o m^3 es 1 y m^4 es 2.

16. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1 u 11-15, en el que R^8 es fenilo sustituido, $C(O)NR^aR^b$ o $C(O)R^{8a}$.

17. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ie:

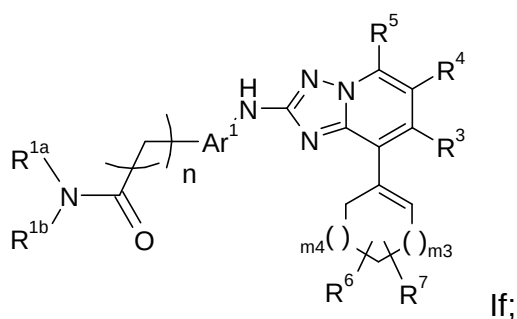


en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^6 , R^8 , m^3 , m^4 y n son como se definen en la reivindicación 1.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que m^3 es 0 y m^4 es 1 o m^3 es 1 y m^4 es 1.

19. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1 u 11-18, en el que R^8 es $C(O)NR^aR^b$.

20. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula If:



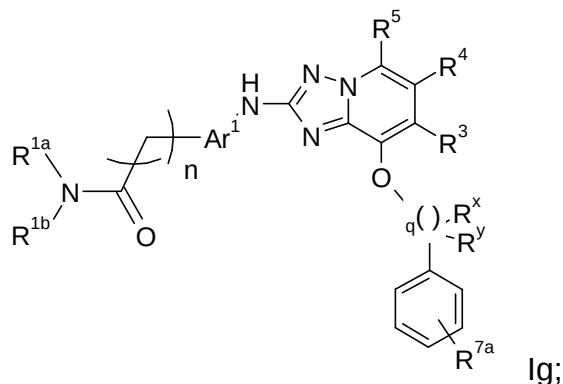
en la que Ar^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^3 - R^7 , m^3 , m^4 y n son como se definen en la reivindicación 1.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que m^3 es 1 y m^4 es 1.

22. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1, 2, 4-9, 20 o 21, en

el que R^7 es OH o alcoxi C_1-C_6 .

23. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como un compuesto de Fórmula Ig:

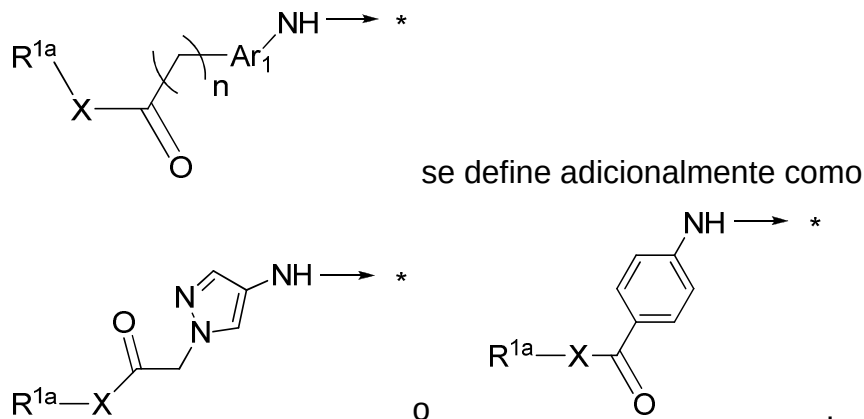


en la que Ar¹, R^{1a}, R^{1b}, R³⁻⁵, R^{7a} y n son como se definen en la reivindicación 1, R^{7a} se selecciona entre hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-fenilo, haloalquilo C₁-C₆, oxo y CN, y q es 0 o 1, y cuando q es 1, entonces R^x y R^y son hidrógeno.

24. Un compuesto como en una de las reivindicaciones 1-23, en el que R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

25. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-24, en el que Ar¹ es fenileno o pirazolileno.

26. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-25, en el que el resto



27. El compuesto como en una de las reivindicaciones 1-13, 25 y 26, en el que $-X-R^{1a}$ es $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-R^{1a}$.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en el que:

(1) R^{1b} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆, p es 0-3, R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, R^{1a} es alquilo C₁-C₆ y R⁹ es NR^aR^b; o

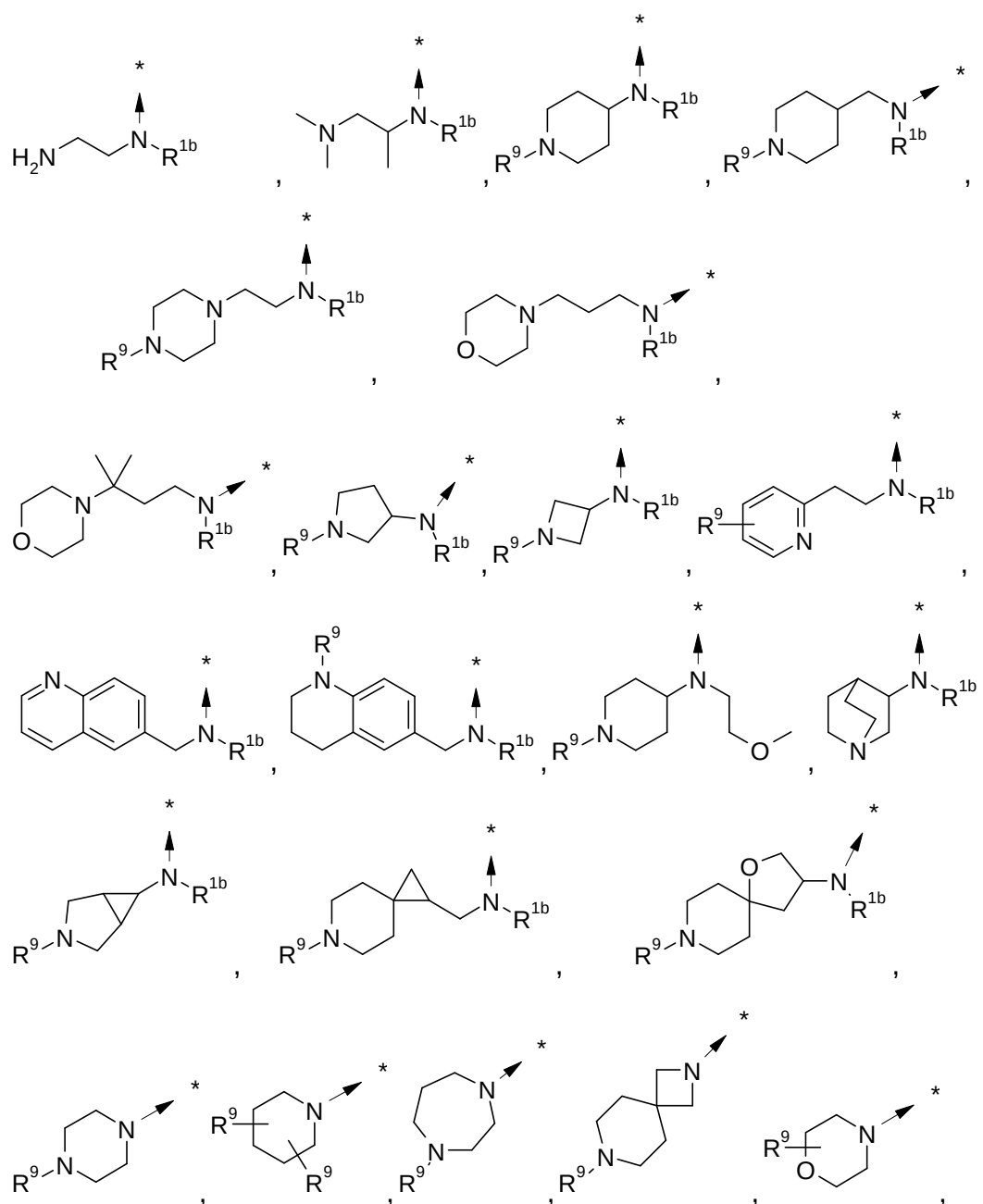
(2) R^{1b} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆, p es 0-3, R^{x1} y R^{y1} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y R^{1a} es heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con R⁹; o

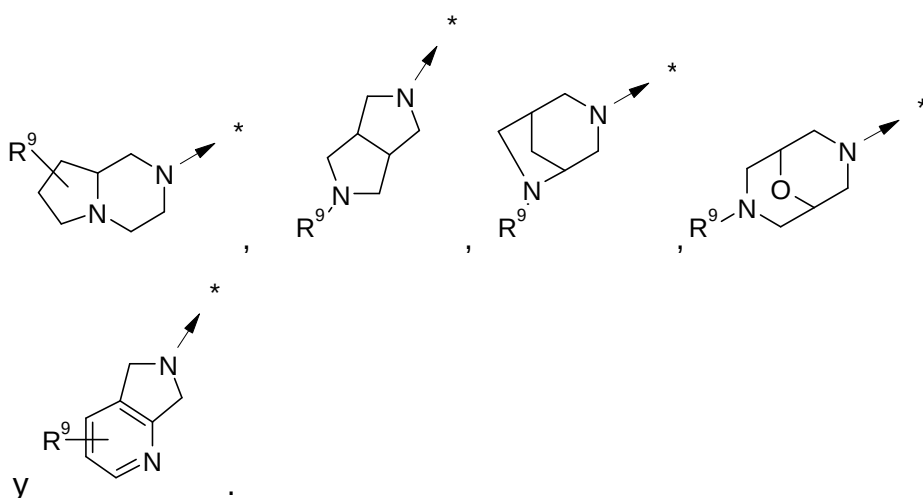
(3) p es 0 y R^{1a} y R^{1b} se unen para formar un heterocicliilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con R⁹.

29. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido.

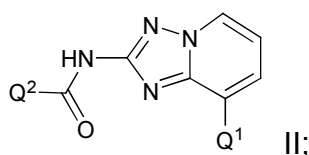
30. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que los sustituyentes opcionales de dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^9 o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido de R^9 se seleccionan entre OH; halógeno; CN; NR^aR^b ; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_6 , fenilo; heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o NR^aR^b ; $C(O)$ alquilo C_1-C_6 ; y $C(O)$ -heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

31. El compuesto de la reivindicación 27, en el que $-N(R^{1b})-(CR^{x1}R^{y1})_p-R^{1a}$ se selecciona entre



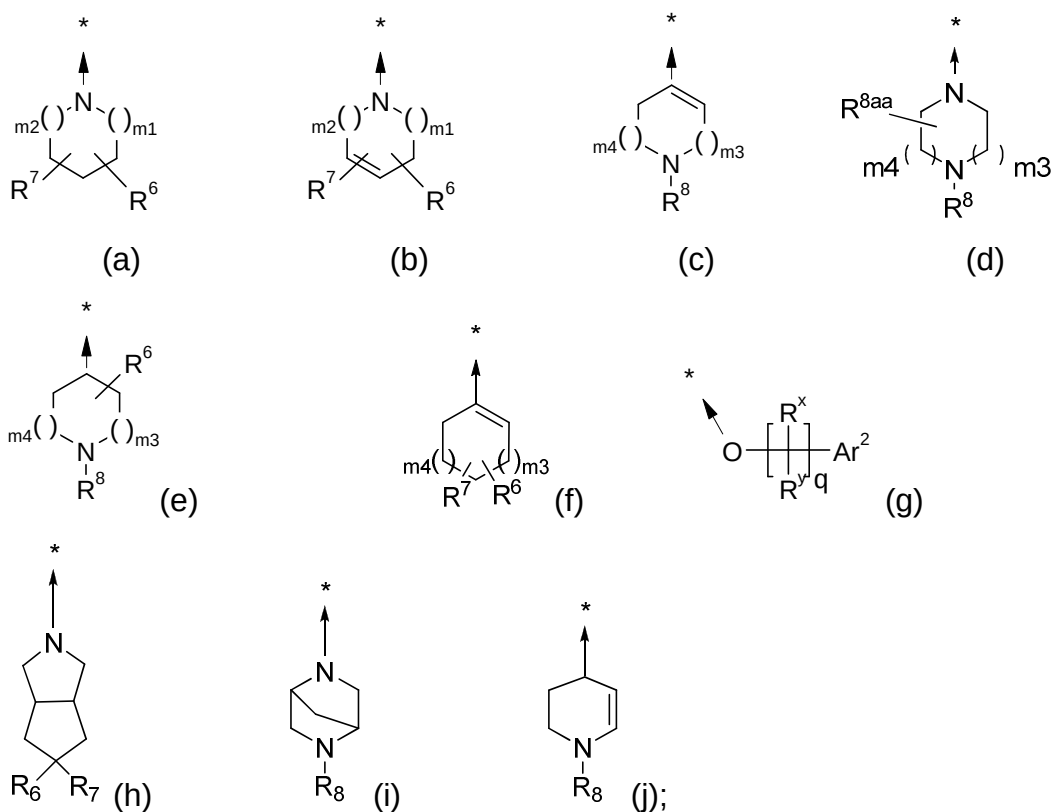


32. El compuesto de la reivindicación 27, en el que R^{1b} es hidrógeno o CH_3 .
33. El compuesto de la reivindicación 27, en el que p es 0, 1, 2 o 3.
34. Un compuesto de Fórmula II:



y estereoisómeros y sales del mismo, en la que:

Q^1 es un heterociclilo de 3-11 miembros que contiene al menos 1 nitrógeno, seleccionado entre los grupos (a) – (e) y (h) – (j), o un anillo cicloalqueno C_5-C_8 (f), o un grupo $-O-(CR^xR^y)_q-Ar^2$ (g) en el que R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , q es de 0 a 3 y Ar^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido:



R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste

en hidrógeno, halógeno, OH, CN, fenilo, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros, (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)NR^aC(O)(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)C(O)R^{8a}, (alquilen C₀-C₆)C(O)OR^{8a}, alcoxi C₁-C₆, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -O-(alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, y -O-(heterociclilo de 3-11 miembros); en los que dicho alquilo, alquileno, alcoxi, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido,

o R₆ y R₇ forman juntos un fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, (alquileno C₀-C₆)fenilo, -C(O)NR^aR^b, SO₂NR^aR^b, C(O)OR^{8a} o C(O)R^{8a}, en los que dicho alquilo, alquileno y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido;

R^{8a} es alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquileno C₀-C₆)fenilo, o (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros, en los que dicho alquilo, alquileno, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^{8aa} es H; o

o R⁸ y R^{8aa} forman juntos un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-11 miembros;

R⁹, independientemente cada vez que aparece, es OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, (alquileno C₀-C₆)fenilo, (alquilen C₀-C₆)-heterociclilo de 3-11 miembros, (alquilen C₀-C₆)C(O)NR^aR^b, (alquilen C₀-C₆)NR^aR^b, o C(O)(alquilo C₁-C₆), en los que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están cada uno opcional e independientemente sustituido;

R^a y R^b son independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (alquilen C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₈, o (alquileno C₀-C₆)fenilo, y en el que una o más unidades de alquileno de cualquier grupo alquilo están independientemente sustituidas con -O-, o como alternativa R^a y R^b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados para formar un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido;

m¹, m², m³ y m⁴ son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

Q² es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH₂, CN o N₃.

35. El compuesto de las reivindicaciones 1-34, seleccionado entre los Ejemplos 1-1 a 1-297, 2-1 a 2-486 y 3-1.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-35 y un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-35 en terapia.
38. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-35 en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
39. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-35 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
40. Un compuesto de las reivindicaciones 1-35 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
41. El uso de un método como en una de las reivindicaciones 38-40, en el que la enfermedad inflamatoria es asma.
42. Un método para prevenir, tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de una actividad de Janus cinasa en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1-35.
43. El método de la reivindicación 42, en el que la enfermedad o afección es asma.
44. El método de la reivindicación 42, en el que la Janus cinasa es JAK1.
45. La invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 12 May 2015 (12.05.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date (day/month/year) 27 August 2014 (27.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address CHENG, Xunxing 6 Tai-He Road BDA Beijing 100176 China	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address CHENG, Yun-Xing 6 Tai-He Road BDA Beijing 100176 China	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer He Yi
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2016 (19.02.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date (day/month/year) 27 August 2014 (27.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ZAK, Mark Edward c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way South San Francisco, California 94080 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ZAK, Mark E. c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way South San Francisco, California 94080 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ma Jie
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 19 February 2016 (19.02.2016)	
Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date <i>(day/month/year)</i> 27 August 2014 (27.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address RAY, Nicholas Charles c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom	State of Nationality	State of Residence	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address RAY, Nicholas C. c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom	State of Nationality	State of Residence	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 65	Authorized officer Ma Jie e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
--	--

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2016 (19.02.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date (day/month/year) 27 August 2014 (27.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address GOODACRE, Simon Charles c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address GOODACRE, Simon C. c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ma Jie
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

PCT

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2016 (19.02.2016)	
Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date (day/month/year) 27 August 2014 (27.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address CARTWRIGHT, Matthew William c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address CARTWRIGHT, Matthew W. c/o Argenta Discovery Limited 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 65	Authorized officer Ma Jie e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
--	--

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-16	
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04	
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(72) Inventor(es): LI, Wei; CARTWRIGHT, Matthew W.; EDWARDS, Christine; GOODACRE, Simon C.; PATEL, Snahel; RAY, Nicholas C.; SAJAD, Mohammed; YUEN, Po-wai; ZAK, Mark E. y CHENG, Yun-Xing.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	
61/874,038 05-09-13 US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-04-16	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 27-08-14	
No. de solicitud: PCT/CN2014/085276	
(87) Publicación internacional	
Fecha: 12-03-15	
No. Publicación: WO 2015/032286 A1	
(54) Título: COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS	
(57) Resumen:	
Resumen.-	
En el presente documento se describen compuestos de Fórmula 0, Fórmula I y Fórmula II y métodos de uso como inhibidores de Janus cinasa.	
Sector: Química orgánica. Compuestos heterocíclicos.	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-16	
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04	
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(72) Inventor(es): LI, Wei; CARTWRIGHT, Matthew W.; EDWARDS, Christine; GOODACRE, Simon C.; PATEL, Snahel; RAY, Nicholas C.; SAJAD, Mohammed; YUEN, Po-wai; ZAK, Mark E. y CHENG, Yun-Xing.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	
61/874,038 05-09-13 US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-04-16	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 27-08-14	
No. de solicitud: PCT/CN2014/085276	
(87) Publicación internacional	
Fecha: 12-03-15	
No. publicación: WO 2015/032286 A1	
(54) Título: COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS	

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 471/04	
(22) Fecha de solicitud: 26-02-16				(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): LI, Wei; CARTWRIGHT, Matthew W.; EDWARDS, Christine; GOODACRE, Simon C.; PATEL, Snahel; RAY, Nicholas C.; SAJAD, Mohammed; YUEN, Po-wai; ZAK, Mark E. y CHENG, Yun-Xing.	
	61/874,038	05-09-13	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 05-04-16			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 12-03-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 27-08-14			No. publicación: WO 2015/032286 A1	
	No. de solicitud: PCT/CN2014/085276				
54) Titulo:					
“COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula 0, Fórmula I y Fórmula II y métodos de uso como inhibidores de Janus cinasa.

Sector: Química orgánica. Compuestos heterocíclicos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

ZHONGZI LAW OFFICE

**7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng
District, Beijing
100034
China**

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year)

03 December 2014

Applicant's or agent's file reference

PF140239PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/CN2014/085276

International filing date (day/month/year)

27 August 2014

Priority date (day/month/year)

05 September 2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07D 471/04(2006.O1)i; A61K 31/41(2006.O1)i; A61K 31/437(2006.O1)i; A61P 11/06(2006.O1)i;
A61P 29/00(2006.O1)i

Applicant

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:



Box No. I

Basis of the opinion



Box No. II

Priority



Box No. III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability



Box No. IV

Lack of unity of invention



Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement



Box No. VI

Certain documents cited



Box No. VII

Certain defects in the international application



Box No. VIII

Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/

**STATE INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE OF THE
P.R.CHINA(ISA/CN)
6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge,
Haidian District, Beijing
100088 China**

Date of completion of this opinion

26 November 2014

Authorized officer

MA,Liangxiao

Facsimile No. (86—10) 62019451

Telephone No. (86-10)62086312

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/CN2014/085276

Box No. I

Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
☒ 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
☐ on paper
☐ in electronic form
 - b. (time)
☐ in the international application as filed
☐ together with the international application in electronic form
☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/CN2014/085276

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
☒ claims Nos. See claims listed below

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 37-39, 41-44 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 37-39, 41-44 direct to the method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 37-39, 41-44,

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

- ☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/CN2014/085276

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																		
1. Statement	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 35%; vertical-align: top;">Novelty (N)</td> <td style="width: 35%; border-bottom: 1px solid black;">Claims 1-36, 40, 45</td> <td style="width: 30%; text-align: right; vertical-align: bottom;">YES</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Claims None</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">NO</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Inventive step (IS)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Claims None</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">YES</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Claims 1-36, 40, 45</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">NO</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Industrial applicability (IA)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Claims 1-36, 40, 45</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">YES</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Claims None</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">NO</td> </tr> </table>	Novelty (N)	Claims 1-36, 40, 45	YES		Claims None	NO	Inventive step (IS)	Claims None	YES		Claims 1-36, 40, 45	NO	Industrial applicability (IA)	Claims 1-36, 40, 45	YES		Claims None	NO
Novelty (N)	Claims 1-36, 40, 45	YES																	
	Claims None	NO																	
Inventive step (IS)	Claims None	YES																	
	Claims 1-36, 40, 45	NO																	
Industrial applicability (IA)	Claims 1-36, 40, 45	YES																	
	Claims None	NO																	
2. Citations and explanations :	This opinion is based on the reasonable contemplations described in Box No. VIII. 2.1 Citation of documents D1: CN 102131389 A (GENENTECH, INC.) 20 Jun. 2011 (20.07.2011) 2.2 Novelty 2.2.1 Claim 1 directs to the compound of formula 0. D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and discloses compounds of formula I which can be used as JAK kinase inhibitor (see D1 claims 1-55), but D1 doesn't disclose the same compound of present invention. Therefore, claim 1 is novel in sense of PCT Art. 33(2). 2.2.2 Claims 2-35, 40 are the dependent claims, which further defined the definition of the groups of the compounds represented by formula 0, D1 does not disclose the same compounds. Therefore claims 2-35, 40 are novel in sense of PCT Art. 33(2). 2.2.3 Claim 36 directs to the composition comprising the compounds of formula 0. Due to the compounds are novel, therefore claim 36 is novel in sense of PCT Art. 33(2). 2.2.4 Due to claims 1-36, 40 are novel, therefore claim 45 is novel in sense of PCT Art. 33(2). 2.3 Inventive step 2.3.1 Claim 1 directs to the compounds of formula 0. D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and discloses compounds of formula I which can be used as JAK kinase inhibitor (see D1 claims 1-55), wherein: R¹ is phenyl, C₁-C₉ heterocyclyl or C₁-C₉ heteroaryl, wherein said phenyl and heteroaryl are optionally substituted by 1 to 5 R⁶; R₂ is phenyl, C₁-C₉ heteroaryl or C₁-C₉ heterocyclyl, wherein the phenyl, heteroaryl and heterocyclyl are optionally substituted by 1 to 5 R⁷; R³, R⁴ and R⁵ are independently H, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CF₃, F or Cl; R⁶ is (C₀-C₆ alkyl)C(O)OR^a, and R^a is H, OR^c, C(O)O(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkyl, C₆aryl or C₃-C₆ cycloalkyl. The structure of compounds of formula I is same to that of present compounds, namely, said compounds have the same basic structure and have the same use. The difference is that some substituents defined in the present application are different from the corresponding substituents defined in D1. The problem underlying the present application is indeed to provide novel piperidine compounds with the same use to known compounds in D1. However, the adjustment of a group to the groups of the same character is a customary technical means in the art to solve the above technical problem. Thus, based on the compounds disclosed in D1, it is obvious to a skilled person to arrive at the solutions of claim 1 and easily expect a same to the compounds in D1. Thus, the present claim 1 can therefore not be regarded as inventive in sense of PCT Art.33(3). 2.3.2 Claims 2-35, 40 are the dependent claims, which further defined the definition of the groups of the compound represented by formula 0. These claims both seek to protect some compounds of claim 1. As the same reasons mentioned in 2.3.1, it is obvious to the skilled person to obtain the compounds of claims 2-35, 40. Thus, claims 2-35, 40 can therefore not be regarded as inventive in sense of PCT Art.33(3). 2.3.3 Claim 36 directs to the composition comprising the compound of formula 0. D1 (See claims 44-46) discloses a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and carrier, adjuvant or vehicle. Due to the compounds of present invention can not be regarded as inventive, therefore, it is obvious to a skilled person to obtain the technical solutions of claim 36. Thus, claim 36 can therefore not be regarded as inventive in sense of PCT Art.33(3). 2.3.4 Due to claims 1-36, 40 can't involve an inventive step, therefore claim 45 can therefore not be regarded as inventive in sense of PCT Art.33(3). 2.4 Industrial Applicability The present claims 1-36, 40, 45 are applicable in the industry, and therefore fulfill the requirement of industrial applicability in sense of PCT Art. 33(4).																		

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/CN2014/085276

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 45 describes "The invention as hereinbefore described", this description does not fulfill the requirement of PCT Art. 6. The written opinion has been based on the scope of "according to any one of claims 1-36, 40".



(43) International Publication Date
12 March 2015 (12.03.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/032286 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CN2014/085276

(22) International Filing Date:

27 August 2014 (27.08.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/874,038 5 September 2013 (05.09.2013) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **F.HOFF-MANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(71) Applicant (for US only): **GENENTECH, INC** [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventor; and

(71) Applicant (for MG only): **LI, Wei** [CN/CN]; 6 Tai-He Road BDA, Beijing 100176 (CN).

(72) Inventors: **CARTWRITE, Matthew William**; c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB). **EDWARDS, Christine**; c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB). **GOODACRE, Simon Charles**; c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB). **PATEL, Snahel**; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). **RAY, Nicholas Charles**; c/o Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB). **SAJAD, Mohammed**; c/o Ar-

genta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB). **YUEN, Po-wai**; 810 Bogey Court, Ann Arbor, Michigan 48103 (US). **ZAK, Mark Edward**; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). **CHENG, Xunxing**; 6 Tai-He Road BDA, Beijing 100176 (CN).

(74) Agent: **ZHONGZI LAW OFFICE**; 7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng District, Beijing 100034 (CN).

(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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: Compounds of Formula 0, Formula I and Formula II and methods of use as Janus kinase inhibitors are described herein.



WO 2015/032286 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PF140239PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/CN2014/085276	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 August 2014	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 05 September 2013
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al		

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 4 sheets.

☐ 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:

- ☒ 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**,

- ☒ 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**,

- ☒ 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/CN2014/085276

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **37-39, 41-44**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 37-39, 41-44 direct to the method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/085276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.O1)i; A61K 31/41(2006.O1)i; A61K 31/437(2006.O1)i; A61P 11/06(2006.O1)i; A61P 29/00(2006.O1)i

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)

C07D471/-; A61K31/-; A61P11/-; A61P29/-

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)

WPI,EPODOC,CNPAT,CNKI,STN(REG,CAPLUS):JAKI,Janus, kinase, triazol+, +pyridin, inhibitor, asthma, inflammat+.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102131389 A (GENENTECH, INC.) 20 July 2011 (2011-07-20) Claims 1-55	1-36, 40, 45
X	CN 102459258 A (CEPHALON INC.) 16 May 2012 (2012-05-16) Claims 1-28	1-36, 40, 45
X	WO 2010010184 A1 (GALAPAGOS NVET AL.) 28 January 2010 (2010-01-28) Claims 1-91	1-36, 40, 45
X	103025724A. "2-Amino-[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridines as JAK2 Inhibitors" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , No. Vol.23, 15 June 2013 (2013-06-15), Page 5014, Table 6	1-36, 40, 45
A	CN 103025724 A (HOFFMANN-LA ROCHE AG) 03 April 2013 (2013-04-03)	1-36, 40, 45

☐ 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

20 November 2014

Date of mailing of the international search report

03 December 2014

Name and mailing address of the ISA/CN

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE
P.R.CHINA(ISA/CN)
6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing
100088 China

Authorized officer

MA,Liangxiao

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No. (86-10)62086312

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/085276

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102131389	A	20 July 2011	US	2012225855	A1	06 September 2012
				WO	2009155551	A1	23 December 2009
				KR	20110033223	A	30 March 2011
				JP	2011525192	A	15 September 2011
				US	2010048557	A1	25 February 2010
				AU	2009259853	A1	23 December 2009
				US	8609687	B2	17 December 2013
				RU	2011101898	A	27 July 2012
				PE	05452011	A1	18 August 2011
				SG	178812	A1	29 March 2012
				MX	2010014005	A	15 February 2011
				EP	2288260	A4	23 October 2013
				IL	209763	D0	28 February 2011
				CA	2727036	A1	23 December 2009
				US	2014038939	A1	06 February 2014
				JP	5512665	B2	04 June 2014
				EP	2288260	A1	02 March 2011
CN	102459258	A	16 May 2012	JP	2012528886	A	15 November 2012
				AU	2010254806	A1	19 January 2012
				WO	2010141796	A2	09 December 2010
				US	2010311693	A1	09 December 2010
				WO	2010141796	A3	16 February 2012
				EP	2438066	A2	11 April 2012
				CA	2763900	A1	09 December 2010
				US	8633173	B2	21 January 2014
				US	2013296312	A1	07 November 2013
				NZ	597140	A	31 January 2014
				US	8501936	B2	06 August 2013
				TW	201100421	A	01 January 2011
				KR	20120044966	A	08 May 2012
				IL	216609	D0	29 February 2012
				MX	2011012961	A	30 January 2012
WO	2010010184	A1	28 January 2010	Non e			
CN	103025724	A	03 April 2013	AR	080177	A1	21 March 2012
				EP	2536710	A2	26 December 2012
				WO	2011101304	A2	25 August 2011
				JP	2013519701	A	30 May 2013
				WO	2011101304	A3	20 October 2011
				MX	2012009545	A	12 September 2012
				RU	2012137956	A	27 March 2014
				KR	20120124489	A	13 November 2012
				JP	5559362	B2	23 July 2014
				US	2011201605	A1	18 August 2011
				TW	201130818	A	16 September 2011
				US	8486967	B2	16 July 2013
				CA	2789058	A1	25 August 2011

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

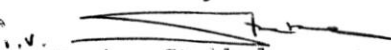
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)



Allg. Procl.

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

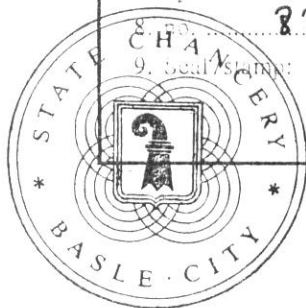
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula 0, Fórmula I y Fórmula II y métodos de uso como inhibidores de Janus cinasa.

SECTOR: Química orgánica. Compuestos heterocíclicos.