

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 439 501**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2009 E 09791625 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2334677**

(54) Título: **Compuestos triazolopiridina como inhibidores de la cinasa PIM**

(30) Prioridad:

**19.08.2008 US 89952 P
04.05.2009 US 175277 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2014

(73) Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

(72) Inventor/es:

**ALLEN, SHELLEY;
CELESTE, LAURA L.;
DAVIS, T. GREGG;
DELISLE, ROBERT KIRK;
GRESCHUK, JULIE MARIE;
GROSS, STEFAN D.;
HICKEN, ERIK JAMES;
JACKSON, LEILA J.;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
KALLAN, NICHOLAS C.;
MARMSATER, FREDRIK P.;
MUNSON, MARK C.;
PHENEGER, JED;
RAST, BRYSON;
ROBINSON, JOHN E.;
SCHLACHTER, STEPHEN T.;
TOPALOV, GEORGE T.;
WRIGHT, A. DALE y
ZHAO, QIAN**

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 439 501 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos triazolopiridina como inhibidores de la cinasa PIM.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y a la utilización de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a determinados compuestos triazolopiridina útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades que pueden tratarse con un inhibidor de la cinasa PIM, incluyendo enfermedades mediadas por cinasas PIM. Se ha descubierto que los compuestos particulares de esta invención son inhibidores de PIM-1 y/o PIM-2 y/o PIM-3.

10 Las proteínas cinasas constituyen una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una gran variedad de procesos celulares.

15 La subfamilia de la cinasa PIM consiste en tres isoformas diferentes de proteína cinasa de serina/treonina (PIM-1, -2 y -3) que pertenecen al grupo relacionado con proteínas cinasas dependientes de calmodulina (CAMK). PIM-2 y PIM-3 son idénticas respectivamente un 58% y 69% a PIM-1 a nivel de aminoácidos.

20 Se ha informado de la sobreexpresión de PIM-1 en varios linfomas y leucemias agudas humanas (Amson, R. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1989, 86: 8857-8861). Se ha mostrado que PIM-1 sinergiza con c-Myc para dirigir la linfomagénesis (Breuer M., *et. al.*, Nature, 1989, 340: 61-63), y ejerce un papel importante en la señalización de citocinas en el desarrollo de las células T (Schmidt, T., *et. al.*, EMBO J, 1998, 17:5349-5359). Además, existencia evidencia de que PIM-1 está sobreexpresada en la neoplasia prostática y el cáncer de próstata humano (Valdman, A. *et al.*, The Prostate, 2004, 60: 367-371; Cibull, T.L. *et al.*, J. Clin. Pathol., 2006, 59: 285-288) y puede funcionar como un biomarcador útil en la identificación de cáncer de próstata (Dhanasekaran, S.M. *et al.*, Nature, 2001, 412(13): 822-826). Se ha mostrado que PIM-1 es crítica para la proliferación mediada por IL-6 de las células hematopoyéticas (Hirano, T., *et. al.* Oncogene 2000, 19: 2548-2556), así como la progresión del ciclo celular mediada por STAT3 (Shirogane, T., *et al.*, Immunity 1999, 11: 709).

30 Recientemente, se ha descubierto que PIM-1 está regulada al alza por Fit-3 y puede ejercer un papel importante en la supervivencia celular mediada por Fit-3 (Kim, K.T. *et al.*, Neoplasia, 2005, 105(4): 1759-1767). Como Fit-3 en sí mismo está implicado en leucemias como AML, la inactivación adicional de PIM-1 puede ser una estrategia útil para tratar leucemias dirigidas por Fit-3 o varias mutaciones. De acuerdo con esto, los inhibidores de PIM-1 pueden ser útiles como agentes terapéuticos para una variedad de cánceres tales como cánceres hematológicos.

35 La PIM-2 es una cinasa de serina/treonina altamente conservada implicada en la proliferación celular y la prevención de la apoptosis (Baytel *et al.*, Biochim. Biophys. Acta Gene Struct. Expr. 1442: 274 (1998)). PIM-2 está regulada al alza en AML, CLL, y posiblemente en el cáncer de próstata.

40 La PIM-3 es un proto-oncogén identificado en cánceres pancreático, de hígado y colon y es un regulador apoptótico (Popivanova, B., *et al.*, Cancer Sci., 98(3): 321 (2007)).

45 Tomando como base la implicación directa de las cinasas Pim en una amplia variedad de cánceres aguas abajo de la activación de STAT3/5, se espera que la inhibición de las cinasas Pim resultará en la inhibición de la proliferación y supervivencia de múltiples tipos de células cancerosas. Esto se esperaría que proporcionara un beneficio terapéutico para los pacientes con cáncer con una variedad de cánceres (tanto en los entornos de tumor sólido como hematológicos), así como otras afecciones que están mediadas por la señalización de la cinasa Pim.

50 Además de las células malignas mencionadas anteriormente, las cinasas PIM también se expresan en líneas celulares derivadas hematopoyéticamente y células primarias derivadas hematopoyéticamente incluyendo células del sistema inmunitario tales como células B, células T, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos y células dendríticas. La expresión de las cinasas PIM se induce por citocinas que utilizan la señalización Jak/Stat, tales como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, GM-CSF, IFN α , IFN γ , eritropoyetina, trombopoyetina y prolactina y la generación, diferenciación, mantenimiento y activación de células derivadas hematopoyéticamente depende de estas citocinas. Además, se ha mostrado que las proteínas PIM se requieren para la proliferación eficaz de las células T periféricas mediada por el receptor de las células T y la señalización de IL-2 (Mikkers, *et al.*, Mol. Cell Biol., 2004, 6104). Aunque todavía tiene que definirse totalmente el mecanismo de acción exacto de las cinasas PIM en un entorno inmunológico, se ha informado de que fosforilan varios sustratos implicados en la proliferación, diferenciación y supervivencia celulares (Bullock *et al.*, J. Biol. Chem., 2005 280:41675; Chen *et al.*, PNAS 2002 99:2175; Dautry *et al.*, J. Biol. Chem. 1998 263:17615).

65 Las enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y autoinmunitarias están asociadas con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias y la activación de células inmunitarias frente a los tejidos del propio cuerpo. Sin embargo, muchas de estas enfermedades no se tratan adecuadamente con las terapias actuales y/o estas terapias tienen efectos secundarios/riesgos significativos.

Un ejemplo particular de una enfermedad autoinmunitaria es la esclerosis múltiple (MS). La MS es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria progresiva del sistema nervioso central (SNC) en la que el sistema inmunitario organiza respuestas frente a componentes del SNC. El daño resultante en los axones y nervios da lugar a la alteración neurológica progresiva y a incapacidad significativa. MS afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo (www.nationalmssociety.org); sin embargo, muchas de las terapias actuales son sólo moderadamente eficaces y tienen factores de riesgo cuestionables.

Por lo tanto, permanece una necesidad de compuestos y métodos para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

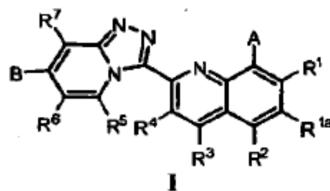
La solicitud de patente internacional WO n° 2004/058769 describe, entre otros, determinadas [1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazinas sustituidas con 3-ariilo o 3-N-ariamino que se afirma que inhiben varias cinasas, incluyendo PIM-1.

La solicitud de patente internacional WO n° 2008/022164 describe pirazinas y piridinas sustituidas con fenilo y piridilo como inhibidores de PIM-2 que se dice son útiles en el tratamiento del cáncer y la inflamación.

La solicitud de patente internacional WO n° 2008/106692, publicada el 4 de septiembre 2008 después de la primera fecha de prioridad para la presente invención, describe piridinas y 2-oxopirimidinas sustituidas con carboxamida que con inhibidores de PIM-1, PIM-2 y PIM-3.

Se ha descubierto que determinados compuestos [1,2,4]triazol[4,3-a]piridina portadores de un grupo quinolinilo en la posición 3 del anillo triazolopiridina son inhibidores de las cinasas PIM, en particular las cinasas PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3, que son útiles para tratar enfermedades tales como cánceres y enfermedades inflamatorias. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos inmunes asociados a células, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

De acuerdo con esto, se proporciona un compuesto de fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es OR¹⁰ o NR¹¹R¹²;

B es H, F, Cl, OR^a, (alquilo-de 1-6C)NR^bR^c, (alquilo de 1-6C)OH, CH(OH)CH₂OH, o (alquilo de 1-4C);

R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo, fenilo, MeO- o MeOCH₂CH₂O-;

R¹⁰ es H, hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a}, hetCyc², (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶, -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂OH, (alquilo de 1-6C), hetAr¹, (alquilo de 1-3C)hetAr^{1a}, o cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

R¹¹ es H o alquilo (de 1-6C);

R¹² es hetCyc³, (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, (alquilode 1-6C)NHC(O)O(alquilo de 1-6C), o cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

R¹³ es H, alquilo (de 1-6C), F o OH, y

R¹⁴ es H, alquilo (de 1-6C) o F, o

R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

cada R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} es independientemente H o alquilo (de 1-6C),

o cada R^{15} , R^{17} y R^{18} es independientemente H o alquilo (de 1-6C) y R^{16} es H, alquilo (de 1-6C), $C(=O)CH_2F$, CH_2CHF_2 o CH_2CF_3 ;

5 o $NR^{15}R^{16}$ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un primer heteroátomo en el anillo que es N y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O;

10 hetCyc¹, hetCyc^{1a} y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^9 , o

15 hetCyc¹ y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^9 , y hetCyc^{1a} se selecciona de un morfolinilo y anillo azacíclico de 4-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^9 ;

15 cada R^9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, NR^fR^g , -(alquilo de 1-6C)NR^hRⁱ, OR^j, (alquilo de 1-6C)OR^k, fluoroalquilo (de 1-6C), $C(O)NR^mR^n$, (alquilo de 1-6C)C(O)NR^pR^q y C(O)O(alquilo de 1-6C);

20 hetCyc² es un heterociclo con puente de 8 miembros que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo;

25 hetAr¹ y hetAr^{1a} son independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, Me, ciclopropilo, CN, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) y N(alquilo de 1-6C)₂;

25 R^a es H, (alquilo de 1-6C), -(alquilo de 1-6C)-O-(alquilo de 1-6C) o -(alquilo de 1-6C)-O-(cicloalquilo de 3-6C);

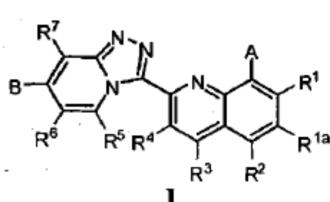
cada R^b , R^c , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k , R^m , R^p y R^q se selecciona independientemente de H y (alquilo de 1-6C);

30 R^j es H, (alquilo de 1-6C) o ciclopropilo;

R^n es H, (alquilo de 1-6C), -O(alquilo de 1-6C) o -O(cicloalquilo de 3-6C); y

35 p es 0, 1 o 2.

35 También se proporciona un compuesto de fórmula general I:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es OR^{10} o $NR^{11}R^{12}$;

45 B es H, F, OR^a, (alquilo-de 1-6C)NR^bR^c, (alquilo de 1-6C)OH, CH(OH)CH₂OH, o (alquilo de 1-4C);

R^1 es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

R^{1a} , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

50 R^5 y R^7 son independientemente H, F, Me o CN;

R^6 es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo o fenilo;

55 R^{10} es H, hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a}, hetCyc², $(CR^{17}R^{18})_p(CR^{13}R^{14})CH_2NR^{15}R^{16}$, $-(CR^{17}R^{18})_p(CR^{13}R^{14})CH_2OH$, (alquilo de 1-6C), hetAr¹, (alquilo de 1-3C)hetAr^{1a}, o cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

R^{11} es H o alquilo (de 1-6C);

R^{12} es hetCyc³, (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, (alquilode 1-6C)NHC(O)O(alquilo de 1-6C), o cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

R¹³ es H, alquilo (de 1-6C), F o OH, y

R^{14} es H, alquilo (de 1-6C) o F, o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

10 cada R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H o alquilo (de 1-6C),

o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que presenta un primer heteroátomo en el anillo que es N y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O;

15 hetCyc¹, hetCyc^{1a} y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹;

cada R^9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, NR^fR^g , -(alquilo de 1-6C) NR^hR^i , OR^j , (alquilo de 1-6C) OR^k , fluoroalquilo (de 1-6C), $C(O)NR^mR^n$, (alquilo de 1-6C) $C(O)NR^pR^q$ y $C(O)O$ (alquilo de 1-6C);

hetCyc² es un heterociclo con puente de 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo;

25 hetAr¹ y hetAr^{1a} son independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, Me, ciclopropilo, CN, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) y N(alquilo de 1-6C);

R^a es H, (alquilo de 1-6C), -(alquilo de 1-6C)-O-(alquilo de 1-6C) o -(alquilo de 1-6C)-O-(cicloalquilo de 3-6C);

30 cada R^b , R^c , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k , R^m , R^p y R^q se selecciona independientemente de H y (alquilo de 1-6C):

R^j es H (alquilo de 1-6C) o ciclopropilo:

R^n es H (alquilo de 1-6C), $-O$ (alquilo de 1-6C) o $-O$ (cicloalquilo de 3-6C); y

35

En determinadas formas de realización, B se selecciona de cualquiera de los valores descritos anteriormente,

40 El término "alquilo C₁-C₆" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados con cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-2-butilo y 2,3-dimetil-2-butilo.

45

En determinadas formas de realización, R^1 es H, F o Cl. En determinadas formas de realización, R^1 es H. En determinadas formas de realización, R^1 es F. En determinadas formas de realización, R^1 es Br.

determinadas formas de realización, R es T . En determinadas formas de realización, R es Br .

En determinadas formas de realización, $R = 0$ (1)

En determinadas formas de realización, R es H .

En determinadas formas de realización, $R = 33 \text{ M}_\odot$.

En determinadas formas de realización, $R = 0.11$.

En determinadas formas de realización, $R = 33 \text{ fm}$.

En determinadas formas de realización, R es 11, $T = 0$ dB.

En determinadas formas de realización, R₀ es menor que 1.

65 En determinadas formas de realización, R' es ferro o ciclopropeno.

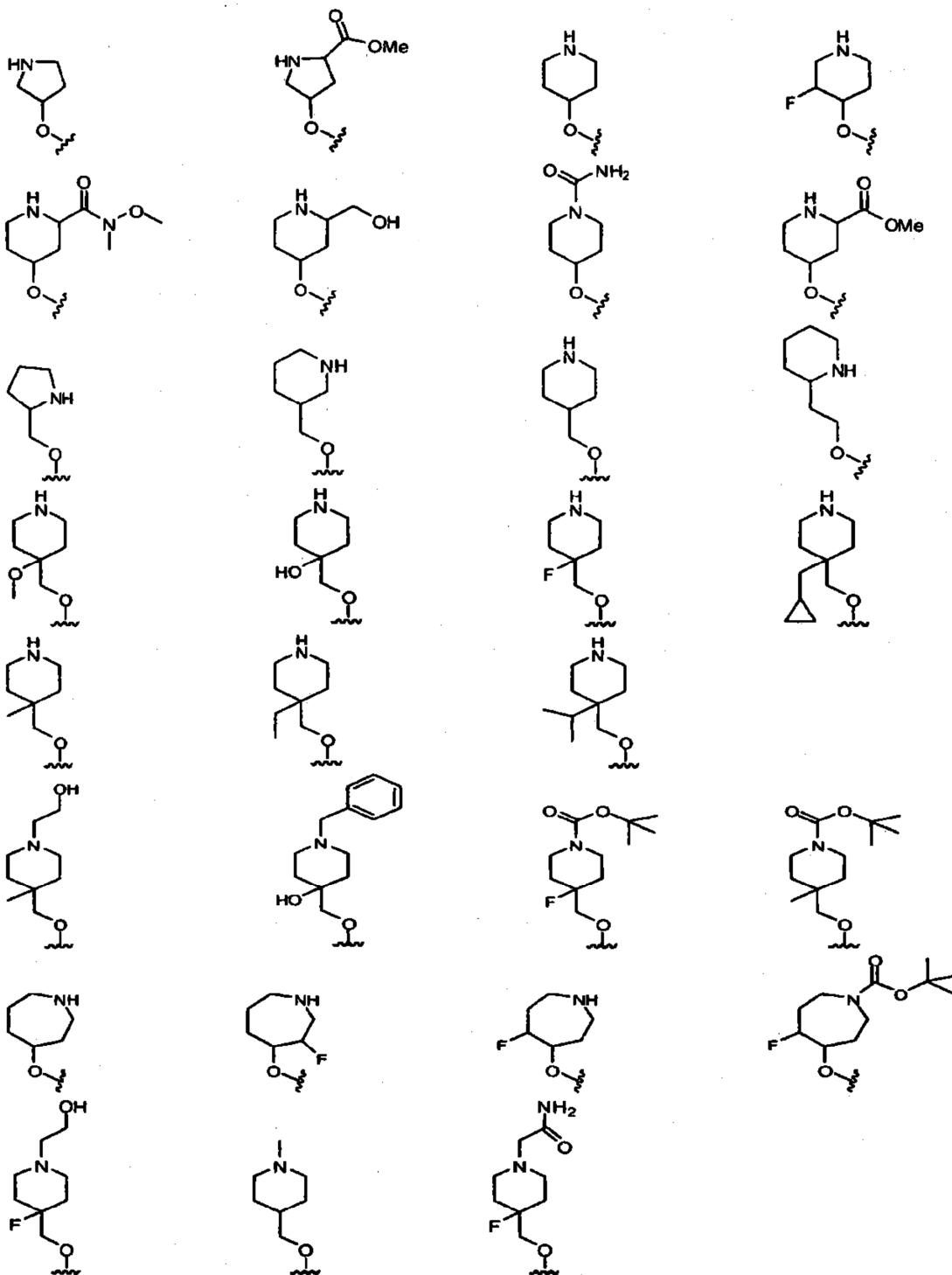
- En determinadas formas de realización, R^6 es MeO- o $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$.
- En determinadas formas de realización, R^6 es H .
- 5 En determinadas formas de realización, R^7 es H .
- En determinadas formas de realización, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 es H .
- 10 En determinadas formas de realización, cada uno de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es H .
- 10 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} .
- 15 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} está representado por la fórmula hetCyc^1 o (alquilo de 1-3C) hetCyc^{1a} . Los ejemplos particulares de anillos hetCyc^1 y hetCyc^{1a} incluyen anillos piperidinilo, pirrolidinilo y azepanilo. En determinadas formas de realización, hetCyc^1 y hetCyc^{1a} están sustituidos con uno más grupos R^9 .
- 20 Los ejemplos de grupos R^9 cuando están representados por halógeno incluyen F , Cl y Br .
- 20 En determinadas formas de realización, R^9 es ciclopropilmetilo.
- 25 En determinadas formas de realización, R^9 es bencilo.
- 30 Los ejemplos de grupos R^9 representados por la fórmula alquilo (de 1-6C) incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.
- 35 Los ejemplos de grupos R^9 representados por la fórmula NR^fR^9 incluyen grupos en los que R^f es H o Me y R^9 es H , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo. Los valores particulares de R^9 cuando está representado por NR^fR^9 incluyen NH_2 y NHMe .
- 40 Los ejemplos de grupos R^9 representados por la fórmula $-\text{alquilo}(\text{de 1-6C})\text{NR}^h\text{R}^i$ incluyen grupos en los que R^h es H y R^i es H o alquilo (de 1-6C). Los valores particulares de R^9 cuando está representado por la fórmula $-(\text{alquilo de 1-6C})\text{NR}^h\text{R}^i$ incluyen $\text{CH}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, por ejemplo CH_2NH_2 y CH_2NHMe .
- 45 Los ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula OR^j incluyen grupos en los que R^j es H , alquilo (de 1-6C) [por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo] o ciclopropilo. Los ejemplos particulares de R^9 cuando está representado por OR^j incluyen OH , OMe y $-\text{O-}(\text{ciclopropilo})$.
- 50 Los ejemplos de grupos R^9 representados por la fórmula (alquilode 1-6C) OR^k incluyen grupos en los que R^k es H o Me . Los valores particulares de dichos sustituyentes incluyen CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y CH_2OMe .
- 55 Un ejemplo de grupos R^9 representado por la fórmula fluoroalquilo (de 1-6C) incluye $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.
- 60 Los ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ incluyen grupos en los que R^m es H o alquilo (de 1-6C) (por ejemplo H o metilo). En determinadas formas de realización, R^n es H , (alquilo de 1-6C) o $\text{O-}(\text{alquilo de 1-6C})$, (por ejemplo, H , metilo o OMe . Los valores particulares de R^9 incluyen $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ y $\text{C}(\text{O})\text{NMe}(\text{OMe})$.
- 65 Los ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $(\text{alquilo de 1-6C})\text{NR}^p\text{R}^q$ incluyen grupos en los que tanto R^p como R^q son hidrógeno. En otras formas de realización, uno de R^p y R^q es hidrógeno y el otro es (alquilo de 1-6C). En otras formas de realización, tanto R^p como R^q se seleccionan independientemente de (alquilo de 1-6C), por ejemplo metilo o etilo. Los valores particulares de R^9 incluyen $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ y $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$.
- 70 Los ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo de 1-6C})$ incluyen CO_2Me y $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
- 75 En formas de realización particulares, hetCyc^1 y hetCyc^{1a} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente de F , alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}$ (de 1-6C), (alquilo de 1-6C) OR^k , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$, (alquilo de 1-6C) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^q$, OR^j y fluoroalquilo (de 1-6C).
- 80 En formas de realización particulares, hetCyc^1 y hetCyc^{1a} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente de F , alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}$ (de 1-6C), (alquilo de 1-6C) OR^k , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$, (alquilo de 1-6C) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^q$ y OR^j .
- 85 En determinadas formas de realización, hetCyc^1 y hetCyc^{1a} están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F , metilo, etilo, isopropilo, CO_2Me , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, ciclopropilmetilo, bencilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OH , OMe y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.
- 90 En formas de realización particulares, hetCyc^1 y hetCyc^{1a} están sustituidos opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de F, metilo, etilo, isopropilo, CO₂Me, CO₂C(CH₃)₃, C(O)NH₂, C(O)N(Me)OMe, CH₂C(=O)NH₂, ciclopropilmetilo, bencilo, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OH y OMe.

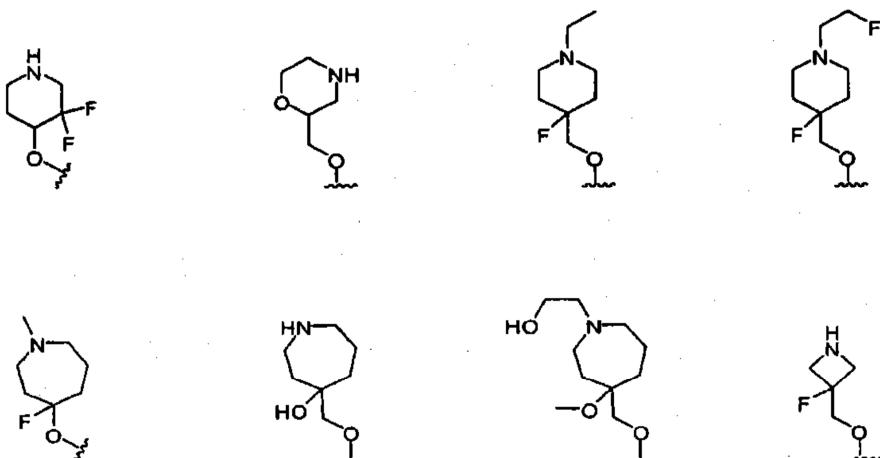
5 En determinadas formas de realización, cada hetCyc¹ y hetCyc^{1a} está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más grupos R⁹.

En otra forma de realización, A es OR¹⁰ en el que R¹⁰ está representado por la fórmula (alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} y hetCyc^{1a} es morfolinilo.

10 Las formas de realización particulares de OR¹⁰ cuando R¹⁰ es hetCyc¹ o (alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} incluyen las estructuras:

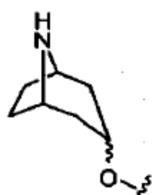


Los ejemplos adicionales de OR¹⁰ cuando R¹⁰ es hetCyc¹ o (alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} incluyen las estructuras:



5

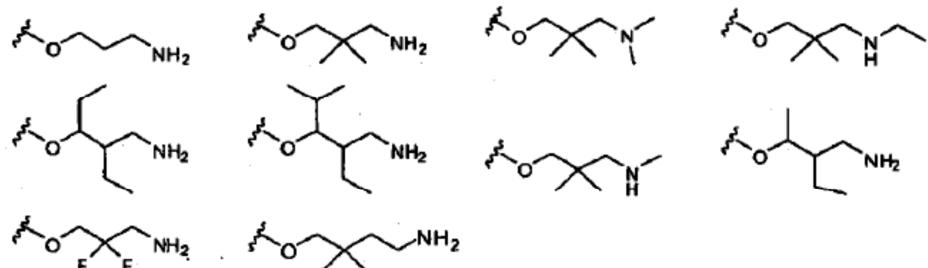
En determinadas formas de realización, A es OR¹⁰ en el que R¹⁰ es hetCyc². Los ejemplos particulares de hetCyc² incluyen sistemas de anillos heterocílicos con puente tales como sistemas con anillo 8-azabiciclo[3.2.1]octano. Un valor particular de OR¹⁰ cuando está representado por -O-hetCyc² incluye la estructura:



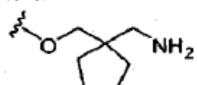
10

En determinadas formas de realización, A es OR¹⁰ en el que R¹⁰ está representado por la fórmula (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶. En determinadas formas de realización, p es 0. En otras formas de realización, p es 1 o 2. En determinadas formas de realización, R¹⁷ y R¹⁸ son ambos H. En determinadas formas de realización, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan ambos independientemente de un grupo (alquilo de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo e isopropilo. En determinadas formas de realización, uno de R¹⁷ y R¹⁸ es H y el otro es (alquilo de 1-6C). En determinadas formas de realización, R¹³ y R¹⁴ son cada uno H. En determinadas formas de realización, R¹³ y R¹⁴ son cada uno F. En otras formas de realización, R¹³ y R¹⁴ son independientemente H o alquilo (de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otras formas de realización, R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo. En determinadas formas de realización, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno H. En otras formas de realización, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H o alquilo (de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo. En determinadas formas de realización, R¹⁷ es H. En otras formas de realización, R¹⁷ es (alquilo de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo. Las formas de realización particulares de OR¹⁰ cuando está representado por -O-(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶ incluyen las estructuras:

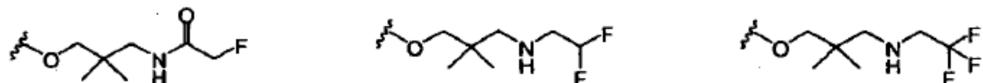
25



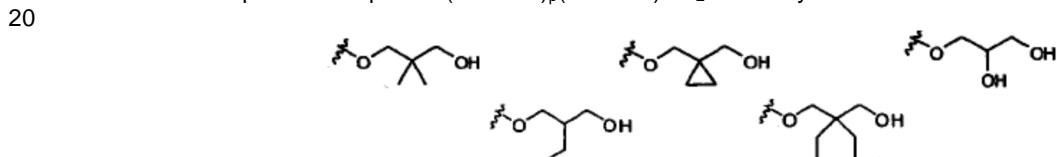
En determinadas formas de realización, A es OR¹⁰ en el que R¹⁰ está representado por la fórmula (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶ y R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo. Un ejemplo particular es la estructura:



- 5 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} está representado por la fórmula $(CR^{17}R^{18})_p(CR^{13}R^{14})CH_2NR^{15}R^{16}$, en el que cada R^{15} , R^{17} y R^{18} es independientemente H o alquilo (de 1-6C) y R^{16} es H, alquilo (de 1-6C), $C(=O)CH_2F$, CH_2CHF_2 o CH_2CF_3 . En determinadas formas de realización, R^{15} , R^{17} y R^{18} son H y R^{16} es $C(=O)CH_2F$, CH_2CHF_2 o CH_2CF_3 . Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:



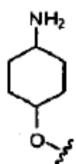
- 10 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} está representado por la fórmula $(CR^{17}R^{18})_p(CR^{13}R^{14})CH_2OH$. En determinadas formas de realización, p es 0. En otras formas de realización p es 1 o 2. En determinadas formas de realización, R^{17} y R^{18} son ambos hidrógeno. En determinadas formas de realización, R^{17} y R^{18} se seleccionan ambos independientemente de (alquilo de 1-6C), por ejemplo se seleccionan independientemente de metilo, etilo y propilo. En determinadas formas de realización, uno de R^{17} y R^{18} es hidrógeno y el otro se selecciona de (alquilo de 1-6C). En determinadas formas de realización, R^{13} y R^{14} son cada uno H. En determinadas formas de realización, R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo (de 1-6C), tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otras formas de realización, R^{13} es OH y R^{14} es H. En otras formas de realización, R^{13} y R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un carbociclo de 3-6 miembros, por ejemplo un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Las formas de realización particulares de OR^{10} cuando está representado por $-O-(CR^{17}R^{18})_p(CR^{13}R^{14})CH_2OH$ incluyen las estructuras:



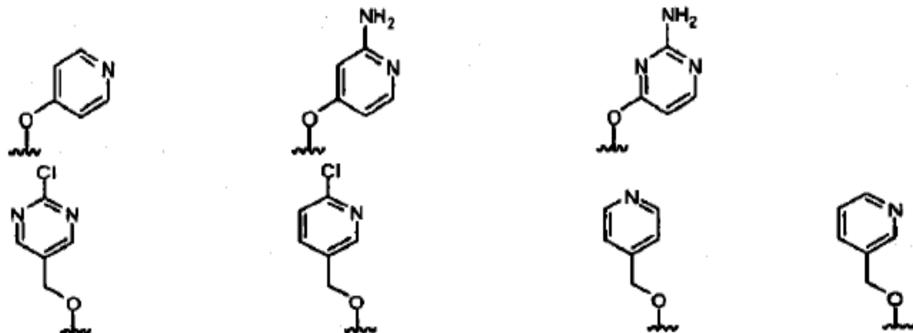
- 25 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} es (alquilo de 1-6C). Los ejemplos particulares de OR^{10} incluyen las estructuras:



- 30 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} es cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con un sustituyente seleccionado de NH_2 , NH (alquilo de 1-6C) o N (alquilo de 1-6C)₂, por ejemplo NH_2 , $NHMe$ o NMe_2 . Un valor particular de OR^{10} cuando R^{10} es cicloalquilo(3-6C) incluye la estructura:



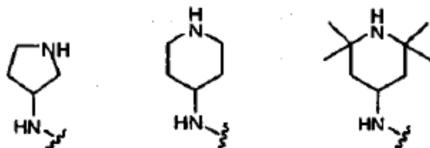
- 35 En determinadas formas de realización, A es OR^{10} en el que R^{10} es $hetAr^1$ o (alquilo de 1-3C) $hetAr^{1a}$. Los ejemplos de $hetAr^1$ y $hetAr^{1a}$ incluyen anillos piridilo y pirimidilo sustituidos opcionalmente con Cl o NH₂. Los valores particulares de OR^{10} cuando R^{10} es $hetAr^1$ o (alquilo de 1-3C) $hetAr^{1a}$ incluyen las estructuras:



- 40 En determinadas formas de realización, A es OH.

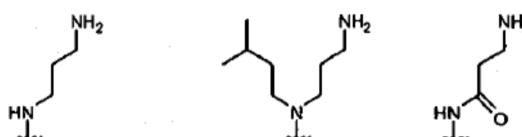
En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$.

5 En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$, en el que R^{12} es hetCyc³ sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^9 descritos anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos particulares de hetCyc³ incluyen anillos piperidinilo y pirrolidinilo. En determinadas formas de realización, hetCyc³ está sustituido con uno o más grupos R^9 seleccionados independientemente de alquilo (de 1-6C). En determinadas formas de realización, R^{11} es H. Los ejemplos particulares de $NR^{11}R^{12}$ cuando R^{12} es hetCyc³ incluyen las estructuras:



10 En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$ y R^{12} es (alquilo de 1-6C) $NR^{15}R^{16}$. En determinadas formas de realización, R^{11} es H. En determinadas formas de realización, R^{15} y R^{16} son cada uno H. En determinadas formas de realización, R^{15} es H y R^{16} es alquilo (de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo. En determinadas formas de realización, $NR^{15}R^{16}$ forma un anillo heterocílico de 5-6 miembros que tiene un primer heteroátomo en el anillo que es N y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Las formas de realización particulares de $NR^{11}R^{12}$ incluyen las estructuras:

15

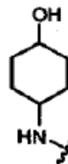


20 En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$, en el que R^{12} es C(O)(alquilo de 1-6C) $NR^{15}R^{16}$. En determinadas formas de realización, R^{11} es H. En determinadas formas de realización, R^{15} y R^{16} son cada uno H. En determinadas formas de realización, R^{15} es H y R^{16} es alquilo (de 1-6C), por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo. En determinadas formas de realización, $NR^{15}R^{16}$ forma un anillo heterocílico de 5-6 miembros que tiene un primer heteroátomo en el anillo que es N y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Un valor particular de $NR^{11}R^{12}$ es $NHC(O)CH_2CH_2NH_2$.

25

30 En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$, en el que R^{12} es (alquilo de 1-6C) $NHC(O)O$ (alquilo de 1-6C), por ejemplo (alquilo de 1-6C) $NHC(O)OC(CH_3)_3$. En determinadas formas de realización, R^{11} es H. Un valor particular de $NR^{11}R^{12}$ es $(CH_2)_3NHCO_2C(CH_3)_3$.

35 En determinadas formas de realización, A es $NR^{11}R^{12}$, en el que R^{12} es cicloalquilo(4-7C) sustituido con un sustituyente seleccionado de OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂. En determinadas formas de realización, R^{11} es H. Un ejemplo particular de A es la estructura:



40 En determinadas formas de realización, B es H.

40 En determinadas formas de realización, B es F.

En determinadas formas de realización, B es OR^a.

45 Los ejemplos de OR^a cuando R^a está representado por alquilo (de 1-6C) incluyen OMe, OEt y O-(isobutilo). Un valor particular de B cuando está representado por OR^a es OMe.

50 Los ejemplos de OR^a cuando R^a está representado por -(alquilo de 1-6C)-O-(alquilo de 1-6C) incluyen -OCH₂CH₂OMe y -OCH₂CH₂CH₂OMe. Un valor particular de B cuando está representado por OR^a es -OCH₂CH₂OMe.

En determinadas formas de realización, B es (alquilo de 1-6C)NR^bR^c. En determinadas formas de realización, R^b es H y R^c es H o alquilo (de 1-6C). Los valores particulares de B incluyen los grupos que tienen la fórmula CH₂NR^bR^c, por ejemplo CH₂NHEt y CH₂NH₂.

5 En determinadas formas de realización, B es (alquilo de 1-6C)OH. Un valor particular de B es CH₂OH.

En determinadas formas de realización, B es CH(OH)CH₂OH.

10 En determinadas formas de realización, B es (alquilo de 1-4C). Un ejemplo particular es el metilo.

10 Se apreciará que determinados compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica o en una forma enantioméricamente pura.

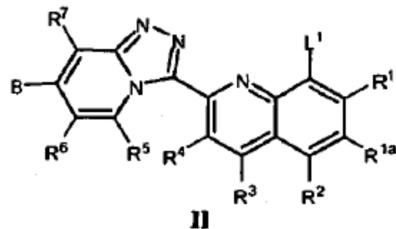
15 Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I o sus sales pueden aislarse en la forma de solvatos y de acuerdo con esto cualquiera de dichos solvatos está comprendido en el alcance de la presente invención.

20 Los compuestos de Fórmula I incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de Fórmula I también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de Fórmula I y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I.

25 Los ejemplos de sales de Fórmula I incluyen sales de adición a ácido, incluyendo sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Se hace una mención particular a las sales hidrocloruro y trifluoroacetato de Fórmula I.

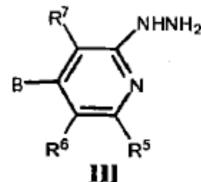
25 Según otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal de éste como se define en la presente memoria que comprende:

30 (a) para un compuesto de Fórmula I en el que A es NR¹¹R¹², acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula II

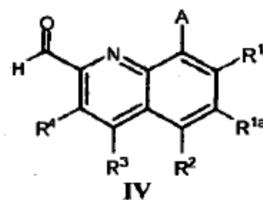


35 en el que L¹ representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula HNR¹¹R¹², usando un catalizador de paladio (II) y un ligando en presencia de una base; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III

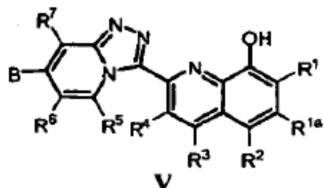


40 con un compuesto que tiene la Fórmula IV



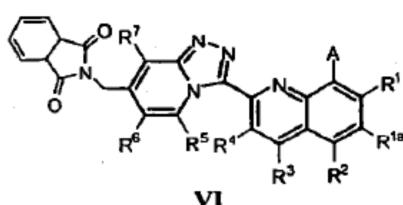
45 en presencia de un reactivo de organoyodo hipervalente; o

(c) para un compuesto de Fórmula I en el que A es OR^{10} , acoplar un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula V



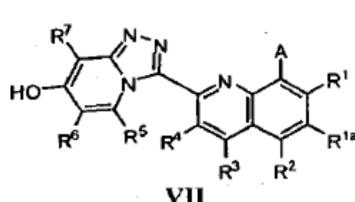
5 con un compuesto que tiene la fórmula $HO-R^{10}$ en presencia de un agente de acoplamiento y trifenilfosfina en un disolvente adecuado; o

10 (d) para un compuesto de Fórmula I en el que B es $(CH_2)NR^bR^c$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula VI



15 con hidrazina; o

(e) para un compuesto de Fórmula I en el que B es OR^a , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula VII



20 con un compuesto de la fórmula R^a-L^2 , en el que L^2 representa un átomo o grupo saliente, en presencia de una base; y

25 eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

Respecto al método (a), el átomo saliente L^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como Br o I. Alternativamente, L^1 puede ser un grupo saliente, tal como un grupo hidrocárbilosulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato, o un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo mesilato o tosilato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd_2(dbu)_3$ y $Pd(OAc)_2$. Los ligandos adecuados incluyen rac-BINAP o DIPHOS. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno. Alternativamente, la reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente. El acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con $HNR^{11}R^{12}$ puede realizarse convenientemente a una temperatura entre 0°C y reflujo y, más particularmente a reflujo, por ejemplo a 100°C.

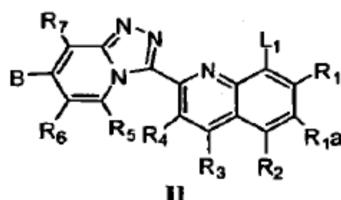
Respecto al método (b), el reactivo de organoyodo hipervalente se refiere a cualquier reactivo de yodo hipervalente adecuado para formar anillos heterocíclicos. Los ejemplos incluyen diacetato de yodobenceno (IBD) y [hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno (HTIB), que puede prepararse tratando IBD con ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en acetonitrilo. Los sistemas de disolventes adecuados cuando se usa IBD incluyen hidróxido de potasio metanólico. Los sistemas de disolventes adecuados cuando se usa HTIB incluyen disolventes neutros, por ejemplo acetonitrilo o dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 80 a 110°C.

Respecto al método (c), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo o reactivos adecuados conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, DEAD y PPh_3 . Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano). La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía de -78 a 100°C.

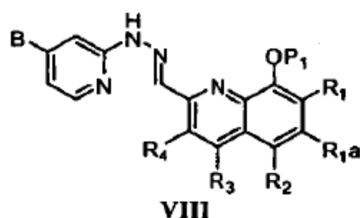
Respecto al método (d), la reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol.

Respecto al método (e), el átomo saliente L^2 puede ser, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como Br, Cl o I. Alternativamente, L^2 puede ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o tosilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF o acetona. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía de -78 a 100°C.

Un compuesto de Fórmula II

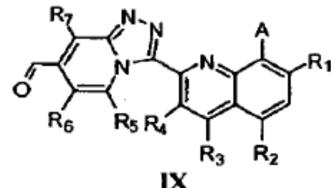


15 puede prepararse por ciclación de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII



20 en el que P^1 es un grupo protector de alcohol, en presencia de un reactivo de organoyodo hipervalente como se ha descrito anteriormente, seguido de la desprotección del grupo alcohol y conversión del grupo alcohol en un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o tosilato.

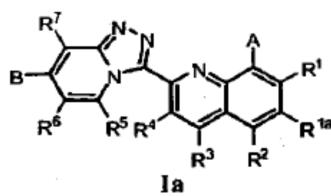
25 Un compuesto de Fórmula VI puede prepararse reduciendo un aldehído correspondiente que tiene la fórmula IX



al alcohol correspondiente, seguido de reacción del alcohol con isoindolina-1,3-diona en presencia de trifenilfosfina.

30 Se cree que los compuestos de las fórmulas (II), (V), (VI), (VIII) y (IX) son nuevos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula Ia



35

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

A es OR^{10} ;

40

B es H, -CH₂NH₂, -OMe, -OCH₂CH₂OMe, F, Cl o Me;

R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

5 R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

10 R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo, fenilo; OMe, o -OCH₂CH₂OMe;

10 R¹⁰ es hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} o hetCyc²;

15 hetCyc¹ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹;

15 hetCyc^{1a} se selecciona de un morfolinilo y anillo azacíclico de 4-7 miembros sustituido opcionalmente con uno más grupos R⁹;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, ORⁱ, (alquilo de 1-6C)OR^k, fluoroalquilo (de 1-6C), C(O)NR^mRⁿ, (alquilo de 1-6C)C(O)NR^pR^q y C(O)O(alquilo de 1-6C);

25 hetCyc² es un heterociclo con puente de 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo;

25 cada R^k, R^m, R^p y R^q se selecciona independientemente de H y (alquilo de 1-6C);

30 R^j es H, (alquilo de 1-6C) o ciclopropilo;

30 Rⁿ es H, (alquilo de 1-6C), -O(alquilo de 1-6C) o -O(cicloalquilo de 3-6C); y

30 p es 0, 1 o 2.

En determinadas formas de realización de Fórmula **Ia**, cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno.

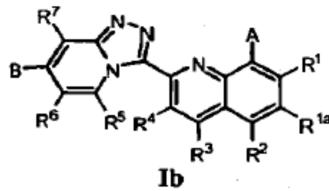
En determinadas formas de realización de Fórmula **Ia**, B es hidrógeno.

35 En determinadas formas de realización de Fórmula **Ia**, R¹⁰ es hetCyc¹ o -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a}.

En determinadas formas de realización de Fórmula **Ia**, hetCyc¹ y -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente de Me, Et, isopropilo, ciclopropilmetilo,

40 F, OH, OMe, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂F, CH₂OMe, C(=O)OMe, C(=O)NH₂ y CH₂C(=O)NH₂.

Los compuestos de Fórmula **I** incluyen los compuestos de Fórmula **Ib**



45 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

A es OR¹⁰;

50 B es H, -CH₂NH₂, -OMe, -OCH₂CH₂OMe, F, Cl o Me;

R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

55 R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo o fenilo;

60 R¹⁰ es H, (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶, -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂OH, (alquilo de 1-6C) o un anillo cicloalquilo

(de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

R¹³ es H, alquilo (de 1-6C), F o OH, y

5 R¹⁴ es H, alquilo (de 1-6C) o F, o

R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

10 cada R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H o (alquilo de 1-6C);

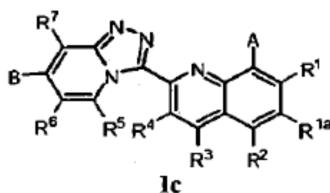
10 R¹⁶ es H, alquilo (de 1-6C), C(=O)CH₂F, CH₂CHF₂ o CH₂CF₃; y

p es 0, 1 o 2.

15 En determinadas formas de realización de Fórmula **Ib**, cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de Fórmula **Ib**, B es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula **I** incluyen los compuestos de Fórmula **Ic**



y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

25 A es NR¹¹R¹²;

B es H, -CH₂NH₂, -OMe, -OCH₂CH₂OMe, F, Cl o Me;

30 R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

35 R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo, fenilo, MeO- o MeOCH₂CH₂O-;

R¹¹ es H o alquilo (de 1-6C);

40 R¹² es hetCyc³;

hetCyc³ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno más grupos R⁹;

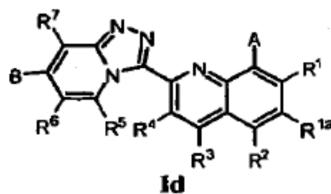
45 cada R⁹ se selecciona independientemente de alquilo (de 1-6C); y

p es 0, 1 o 2.

En determinadas formas de realización de Fórmula **Ic**, cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno.

50 En determinadas formas de realización de Fórmula **Ic**, B es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula **I** incluyen los compuestos de Fórmula **Id**



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

5 A es NR¹¹R¹²;

B es H, -CH₂NH₂, -OMe, -OCH₂CH₂OMe, F, Cl o Me;

10 R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

15 R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

20 R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo, fenilo, MeO- o MeOCH₂CH₂O-;

25 R¹¹ es H o alquilo (de 1-6C);

30 R¹² es (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, (alquilo de 1-6C)NHC(O)O(alquilo de 1-6C) o cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂; y

35 cada R¹⁵, R¹⁷ R¹⁶ y R¹⁸ es independientemente H o alquilo (de 1-6C).

En determinadas formas de realización de Fórmula **Ic**, cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno.

25 En determinadas formas de realización de Fórmula **Ic**, B es hidrógeno.

La capacidad de los compuestos de ensayo para actuar como inhibidores de PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3 puede demostrarse por el ensayo descrito en los Ejemplos A, B y C, respectivamente.

30 Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula **I** son inhibidores de PIM-1 y/o PIM-2 y/o PIM-3, y que son útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de la cinasa Pim-1 y/o Pim-2 y/o Pim-3, incluyendo enfermedades mediadas por las cinasas Pim-1 y/o Pim-2 y/o Pim-3. Los compuestos particulares de esta invención son inhibidores de Pim-1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por Pim-1, tales como cánceres, tales como cánceres hematológicos y tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon, gliomas).

35 Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen, por ejemplo, leucemias, linfomas (linfoma no de Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásico (ALCL), leucemia promielocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T en adultos, AML con mielodisplasia trilínea (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD) y mieloma múltiple. Los ejemplos adicionales de cánceres hematológicos incluyen trastornos mieloproliferativos (MPD) tales como policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (ET) y mielofibrosis primaria idiopática (IMF/IPF/PMF). Determinados cánceres que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula **I** son cánceres que derivan de células T o células B.

40 Una forma de realización adicional de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para uso en el tratamiento del cáncer.

45 De acuerdo con esto, la presente memoria describe un método para tratar cáncer en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. En una forma de realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una forma de realización, el cáncer deriva de células T. En una forma de realización, el cáncer deriva de células B.

50 Una forma de realización adicional de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para uso en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una forma de realización, el cáncer deriva de células T. En una forma de realización, el cáncer deriva de células B.

55 Una forma de realización de las cinasas PIM en las células inmunitarias está inducida por las citocinas presentes durante las respuestas inmunitarias. Las células inmunitarias son críticamente dependientes de las citocinas para la diferenciación y desarrollo de las funciones efectoras durante las respuestas inmunes normales y patogénicas. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos caracterizados por la producción y respuestas aberrantes de citocinas y/o la activación aberrante de las células inmunitarias.

De acuerdo con esto, el presente documento describe un método para tratar enfermedades y trastornos caracterizados por la producción y respuestas aberrantes de citocinas y/o la activación aberrante de las células inmunitarias en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

Otra forma de realización proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por la producción y respuestas aberrantes de citocinas y/o la activación aberrante de las células inmunitarias en un mamífero. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

Los ejemplos particulares de enfermedades y trastornos que pueden tratarse usando un compuesto de Fórmula I incluyen rechazo de trasplantes y enfermedades y trastornos autoinmunitarios. Los ejemplos de enfermedades y trastornos autoinmunitarios incluyen esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, colitis ulcerosa, diverticulosis, enfermedad de Grave, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), miastenia grave, vasculitis, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), psoriasis, escleroderma, asma, alergia, esclerosis sistémica, vitíligo, enfermedad de injerto frente a huésped (GVHD), síndrome de Sjogren, glomerulonefritis, nefropatía por IgA y diabetes mellitus (tipo I).

Como se describe con mayor detalle en el Ejemplo E, se descubrió que los compuestos de Fórmula I son eficaces en la inhibición de la proliferación de las células T, así como en la inhibición de la producción de citocinas por las células T estimulada a través de los receptores de las células T y por citocinas *in vitro*. El efecto de estos compuestos en la producción de IL-4 y la producción de IL-22 apoya la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades en las que se ha mostrado que estas citocinas juegan un papel. Los ejemplos particulares de dichas enfermedades incluyen asma, MS y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), lupus, psoriasis y artritis reumatoide.

Como una extensión de los datos *in vitro*, se descubrió que un compuesto de Fórmula I es eficaz inhibiendo la generación de las respuestas de las células T frente a un antígeno *in vivo* según se evalúa por la proliferación y la producción de citocinas *ex vivo* (Ejemplo F). Como la activación o proliferación de las células T y la producción de citocinas son habitualmente componentes clave de las enfermedades autoinmunitarias, los datos proporcionados en el Ejemplo F apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación de las células T y la producción de citocinas, incluyendo enfermedades autoinmunitarias tales como las descritas en la presente memoria.

Las células B también dependen críticamente de las citocinas para la producción de tipos particulares de inmunoglobulinas, denominadas isotipos de anticuerpo (Ab), en un proceso referido como cambio de isotipo. Con el tiempo, el cambio de isotipo puede observarse en ratones que han sido inmunizados con proteínas para producir anticuerpos, que pueden cuantificarse (Shi *et al.*, 1999 *Immunity* 10: 197-206). Como se demuestra en el Ejemplo G, se descubrió que un compuesto de Fórmula I es eficaz en la inhibición de la producción de isotipos de Ab estimulada por citocinas en respuesta a la inmunización con proteínas. Esto sugiere que los compuestos de Fórmula I afectan a las células B y apoya su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, incluyendo enfermedades que se piensa que están asociadas en parte con respuestas patogénicas de células B y Ab. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen lupus, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Como se demuestra en el Ejemplo H, se descubrió que un compuesto de Fórmula I es eficaz en un modelo murino mediado por células T de encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE). Además, como se muestra en el Ejemplo I, se encontró que un compuesto de Fórmula I es eficaz en un segundo modelo de EAE en el que la enfermedad está causada por la generación de una respuesta inmunitaria frente a una proteína del sistema nervioso central (SNC). EAE mimetiza muchas de las características patológicas de la esclerosis múltiple (MS), y estos modelos se usan ampliamente para modelizar la enfermedad humana y su tratamiento.

Las células T también juegan un papel en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), que es una enfermedad autoinmunitaria. Como se demuestra en el Ejemplo J, se mostró que un compuesto de Fórmula I es eficaz en un modelo mediado por células T de esta enfermedad.

El lupus es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por respuestas aberrantes de células T y B. En particular, los pacientes con lupus pueden presentar niveles elevados de citocinas y cantidades incrementadas de anticuerpos (Ab) anti-nucleares. En el lupus, los Ab pueden depositarse en los riñones y mediar el daño tisular que resulta en nefritis. En el ratón MRL/pr, un modelo murino de lupus, se mostró que un compuesto de Fórmula I disminuye la producción de Ab anti-ADN así como disminuye la proteinuria, una medida del daño renal (Ejemplo K).

Tomados conjuntamente, estos ejemplos muestran que un compuesto de Fórmula I es eficaz en la prevención de las respuestas de las células T tanto *in vitro* como *in vivo* y las respuestas de las células B *in vivo*. Además, este

- concepto se lleva a la práctica mostrando la eficacia de un compuesto de Fórmula I en modelos animales de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y lupus, enfermedades que se piensa que están asociadas en parte con respuestas aberrantes de las células inmunitarias. Estos datos apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades asociadas con las células inmunitarias, tales como afecciones autoinmunitarias e inflamatorias.
- De acuerdo con esto, determinados compuestos según la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios mediados por la función de las células T y B, tales como artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino.
- La presente memoria describe un método para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse incluyen enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. En una forma de realización, la enfermedad es esclerosis múltiple. En otra forma de realización, la enfermedad es lupus. En otra forma de realización, la enfermedad es enfermedad inflamatoria del intestino.
- Una forma de realización adicional de esta invención proporciona compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria. En una forma de realización, la enfermedad es la esclerosis múltiple. En otra forma de realización, la enfermedad es lupus. En otra forma de realización, la enfermedad es enfermedad inflamatoria del intestino.
- Se descubrió que un subconjunto de los compuestos triazolopiridina descritos en la presente memoria tiene valores IC_{50} para Pim-1 que son al menos 10 veces menores que los valores IC_{50} para Pim-2. Como un ejemplo adicional, se descubrió que compuestos triazolopiridina particulares descritos en la presente memoria tienen valores IC_{50} para Pim-1 que son al menos 100 veces menores que la IC_{50} para Pim-2. De acuerdo con esto, también se proporcionan compuestos triazolopiridina que son inhibidores altamente potentes de Pim-1 y que son altamente selectivos para Pim-1 respecto a Pim-2.
- Se descubrió que un subconjunto de los compuestos triazolopiridina descritos en la presente memoria tiene valores IC_{50} para Pim-1 que son al menos 10 veces menores que los valores IC_{50} para Pim-2 y valores IC_{50} para Pim-3 aproximadamente equivalentes a los observados para Pim-1. Como un ejemplo adicional, se descubrió que los compuestos triazolopiridina particulares descritos en la presente memoria tienen valores IC_{50} para Pim-1 que son al menos 100 veces menores que los valores IC_{50} para Pim-2 y valores IC_{50} para Pim-3 aproximadamente equivalentes a los observados para Pim-1. De acuerdo con esto, también se proporcionan compuestos triazolopiridina que son inhibidores duales altamente potentes de Pim-1/Pim-3 y que son altamente selectivos para Pim-1 y Pim-3 respecto a Pim-2.
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una afección existente.
- De acuerdo con esto, la presente memoria describe un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por una cinasa Pim-1 y/o Pim-2 y/o Pim-3, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de éste en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.
- Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles como adyuvantes a tratamiento del cáncer, esto es, pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un quimioterapéutico que funciona por el mismo o por un mecanismo de acción diferente.
- Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto antiinflamatorio, un compuesto inmunosupresor o un agente que causa inmunodepleción que funciona por el mismo o por un mecanismo de acción diferente.
- La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular mediado por una cinasa Pim-1 y/o Pim-2 y/o Pim-3, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.
- La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección patológica y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero no obstante puede ser determinada rutinariamente por un experto experto en la materia.
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o presenta riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, pero no está limitado a,

cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectalmente u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura, o transdérmicamente o dérmicamente. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las 5 composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se ha definido anteriormente en la 10 presente memoria. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para uso en terapia, tal como el tratamiento de una afección mediada por la 15 cinasa Pim-1 y/o Pim-2 y/o Pim-3.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para uso en el tratamiento de una afección mediada por la cinasa Pim-1 20 y/o Pim-2 y/o Pim-3, como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

25 Los compuestos particulares de la invención incluyen:

Ditrifloroacetato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(piperidin-4-il)quinolin-8-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)quinolin amina;
 (trans)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina;
 (R)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo;
 N1-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)propano-1,3-diamina;
 N1-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)-N1-isopentilpropano-1,3-diamina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 (R)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-2-carboxilato de metilo;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-il metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(piperidin-2-il)etoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina;
 (trans)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)ciclohexanamina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 (3-(8-isobutoxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanamina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N,2,2-tetraacetilpropan-1-arnina;
 (1-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)ciclopropil)rnetanol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(neopentiloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-etyl-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,2,2-trimetilpropan-1-amina;
 8-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylpentan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylpentan-1-amina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylbutan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylbutan-1-amina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylhexan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylhexan-1-amina;
 (2S,4R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-2-carboxilato de metilo;
 2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol;
 2-(7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;

4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxamida;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-difluoropropan-1-amina;
 (cis)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)ciclohexanamina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-5-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 5 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-ilmetoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 10 Estereoisómero #3 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #4 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-iloxi)quinolina;
 15 Ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-il)metanol;
 20 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((2S,4S)-2-(metoximetil)piperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromoquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 2-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 25 *cis*-2-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propano-1,2-diol;
 30 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 2,2-Dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 35 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-1-bencilpiperidin-4-ol;
 40 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidin-4-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-iloxi)quinolina;
 45 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina;
 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 50 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)acetamida;
 55 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)etanol;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)etanol;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de *cis*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de *trans*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de *cis*-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 60 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3,3-difluoropiperidin-4-iloxi)-6-fluoroquinolina;
 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 65 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de 8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 3-(8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo;
 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((1-etyl-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)quinolina;

2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 (R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol;
 (R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxiazepan-1 il)etanol;
 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)azepan-4-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina;
 Estereoisómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 3 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 4 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((cis)-5-fluoroazepan-4-il)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(trans-5-fluoroazepan-4-il)quinolina;
 8-((cis-4,5)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 2-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)quinolina;
 8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morfolina;
 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)quinolina;
 (1-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)ciclopentil)metanamina;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)butan-1-ol;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-2-etylbutan-1-ol;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutan-1-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoropiperidin-3-il)metoxi)quinolina;
 N-(3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-fluoroacetamida;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-(2,2-difluoroetil)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1-amina; y

35 sus sales farmacéuticamente aceptables. Se hace una mención particular a las sales hidrocloruro (incluyendo sales dihidrocloruro y trihidrocloruro) y sales trifluoroacetato (incluyendo sales bis-trifluoroacetato) de los compuestos mencionados anteriormente.

Ejemplos

40 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a no ser que se indique de otra manera, todas las temperaturas se muestran en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional a no ser que se indique de otra manera. El tetrahidrofurano (THF), díclorometano (DCM), cloruro de metileno), tolueno y dioxano se adquirieron en Aldrich en botellas con cierre seguro y se usaron según se recibieron.

45 Las reacciones mostradas a continuación se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se indique otra cosa) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se 50 ajustaron típicamente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos con jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor.

Breve descripción de las figuras

55 La figura 1 muestra la cantidad de proliferación *ex vivo* en respuesta a las concentraciones indicadas de proteína HEL en células recogidas de ratones después del cebado *in vivo* con proteína HEL y 7 días de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 (círculos) o animales control con vehículo (cuadrados).

60 La figura 2 muestra la cantidad de producción *ex vivo* de IFNy en respuesta a las concentraciones indicadas de proteína HEL en células recogidas de ratones después del cebado *in vivo* con proteína HEL y 7 días de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 (círculos) o control con vehículo (cuadrados).

65 La figura 3 muestra los niveles de anticuerpos IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 específicos de antígeno HEL presentes en el suero de ratones respecto al control con vehículo (definido como 100%) después de 2 inmunizaciones con el antígeno proteico y 21 días de tratamiento *in vivo* con el compuesto del Ejemplo 26.

La figura 4 muestra la puntuación clínica media en enfermedad encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida en ratones por la transferencia adoptiva de células encefalogénicas en ausencia de tratamiento adicional (cuadrados sin relleno), en animales tratados con vehículo desde el día 0 hasta el día 26 (diamantes llenos) y en animales tratados con el compuesto del Ejemplo 26 administrado desde el día 0 hasta el día 26 (triángulos sin relleno).

La figura 5 muestra la puntuación clínica media de la enfermedad EAE frente a los días posteriores a la inmunización con el péptido MOG(33-55) para ratones tratados desde el día 7 hasta el día 27 con vehículo (diamantes llenos) o el compuesto del Ejemplo 26 (triángulos sin relleno) y para animales no tratados (cuadrados sin relleno).

La Figura 6 muestra la puntuación histológica para inflamación (barras sólidas), pérdida de glándula (barras rayadas) y erosión (barras con trama de ladrillos) en el colon de ratones normales o ratones después de 21 días de tratamiento con vehículo o el compuesto del Ejemplo 26 comparado con ratones normales según se indica en el modelo murino de transferencia adoptiva de CD4+CD45RBhi de enfermedad inflamatoria del intestino.

La figura 7 muestra la puntuación histológica para engrosamiento mucosal en un modelo murino de transferencia adoptiva de CD4+CD45RBhi de enfermedad inflamatoria del intestino después de 21 días de tratamiento con vehículo (barra sólida) o el compuesto del Ejemplo 26 (barra rayada) comparado con animales normales (barras moteadas con diamantes).

La figura 8 muestra la titulación de autoanticuerpos anti-ADNds en suero de ratones después de 79 días de tratamiento con vehículo (barras negras sólidas) o con el compuesto del Ejemplo 26 (barras rayadas) en el modelo MRL/lpr de lupus frente a la titulación en ratones normales (barra moteada).

La figura 9 muestra los niveles puntuados de proteinuria presentes en ratones durante el curso del experimento en el modelo MRL/lpr de lupus después de tratamiento con vehículo (diamantes llenos) o el compuesto del Ejemplo 26 (triángulos sin relleno), respecto a los animales normales (cuadrados sin relleno).

30 Ejemplo A

Ensayo de la enzima PIM-1

El ensayo para la determinación de la actividad de PIM se basa en la incorporación de $[^{33}\text{P}]\text{PO}_4$ desde $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ en el sustrato PIM2tide y la captura del péptido radiomarcado en una placa de filtro Whatman P81 (fosfocelulosa). La cantidad de producto radiomarcado se mide por conteo de centelleo líquido. Las condiciones finales del tampón fueron como sigue: 20 mM K⁺MOPS, pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,005% Tween-20, 1 mM DTT. Las mezclas de ensayo contenían 35 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (20 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$), 7,5 μM PIM2tide y 0,25 nM PIM-1 en un volumen total de 50 μL . Las incubaciones se llevaron a cabo durante 60 min a 22°C y se pararon con 75 μL de 200 mM H₃PO₄, se filtraron a través de una placa Whatman P81 y se lavaron (1 x 200 μL y 5 x 100 μL) con 200 mM H₃PO₄. Se añadió a cada pocillo mezcla de centelleo líquido (50 μL) y la placa se contó durante 30 s/pocillo usando un TopCount NXT.

Determinaciones de Cl₅₀:

Los compuestos se prepararon a 50x la concentración final en DMSO realizando diluciones seriadas de 3 veces desde una dilución intermedia 500 μM para proporcionar una curva de dosificación de 10 puntos que tiene una dosis alta de 10 μM . Se transfirieron aliquotas de éstas de un μL a las mezclas de reacción anteriores para proporcionar una concentración final de DMSO de 2%. Típicamente, se incluyó un compuesto estándar o de referencia en cada placa de ensayo para validar esa placa. Para cada placa, se calcularon los valores de los porcentajes del control (POC) para cada pocillo. Las Cl₅₀ se estimaron a partir de los POC usando un modelo logístico estándar de 4 parámetros. La Cl₅₀ se define como la concentración de inhibidor a la que el POC es igual a 50 para la curva ajustada. Se descubrió que los compuestos de Fórmula I tienen una Cl₅₀ media por debajo de 10 μM cuando se ensayaron en este ensayo. Los valores específicos de Cl₅₀ se proporcionan en la Tabla 2.

55 Ejemplo B

Ensayo de la enzima PIM-2

El ensayo se realizó como se ha descrito en el Ejemplo A, usando 4 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (20 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$), 1,0 μM PIM2tide y 1,5 nM PIM-2 humana de longitud completa recombinante etiquetada con GST en lugar de PIM-1. Se descubrió que los compuestos de Fórmula I tienen una Cl₅₀ media por debajo de 10 μM cuando se ensayaron en este ensayo. Los valores específicos de Cl₅₀ se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo CEnsayo de la enzima PIM-3

5 El ensayo se realizó como se ha descrito en el Ejemplo A, usando 30 μ M [γ - 33 P]ATP (20 μ Ci/mL), 3,75 μ M PIM2tide y 0,5 nM PIM-3 de rata recombinante en lugar de PIM-1. Se descubrió que los compuestos de Fórmula I tienen una IC_{50} media por debajo de 10 μ M cuando se ensayaron en este ensayo. Los valores específicos de IC_{50} se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo DEnsayo de proliferación celular

15 El ensayo para la determinación de la actividad antiproliferativa de múltiples inhibidores de Pim en las líneas celulares dirigidas por JAK2 se llevó a cabo como se expone a continuación. Las células se plaquearon en placas en placas de 96 pocillos a una densidad inicial de 10.000 células /pocillo en 95 μ L. Los compuestos se prepararon a 20x la concentración final en DMSO realizando diluciones seriadas de 3 veces para proporcionar una curva de dosificación de 10 puntos que tiene una dosis alta de 1.000 μ M. Se transfirieron alicuotas (5 μ L) de estas diluciones a los pocillos apropiados de las placas de 96 pocillos que contenían las células para proporcionar una concentración final de DMSO de 0,5%. Las células se incubaron con compuesto durante 72 horas a 37°C, 5% CO₂. Se añadió reactivo CellTiterBlue (Promega, Catálogo #: G8080) (20 μ L/pocillo) y se incubó a 37°C, 5% CO₂ durante 1-8 horas dependiendo de la línea celular que se estuviera analizando. La placa se cuantificó empleando un lector de fluorescencia en placas (Modelo: Gemini [Molecular Devices]; Ajustes: 560 nm (Ex)/590 nm (Em) 570 nm (punto de corte) [Ensayo CellTiter Blue].

20 25 Los valores para cada pocillo se convirtieron en un porcentaje del control no tratado (POC). Estos valores de POC se representaron como una función de la concentración de compuesto. Se realizó un análisis de ajuste de la curva de 4 parámetros para cada dilución de compuesto y se calculó un valor de IC_{50} a partir de esta curva.

30 35 La Tabla 1 proporciona los valores IC_{50} para determinados compuestos de esta invención cuando se ensayaron en estas líneas celulares de ensayo presentadas A-E a continuación (Nota: todas están disponibles comercialmente en ATCC®).

Líneas celulares

40 45 A: PC3 (Cáncer de próstata independiente de andrógenos)
 B: K562 (Leucemia mielógena crónica Ph+)
 C: MV4-11 (Leucemia mielógena aguda)
 D: BxPC3 (Cáncer Pancreático)
 E: HepG2 (Carcinoma Hepatocelular)
 F: BaF3 (Línea celular pro-B de ratón)
 G: BaF3 TEL-JAK2 (Célula pro-B de ratón transformada con la fusión TEL-JAK2)
 H: BaF2 BCR-Abl (Célula pro-B de ratón transformada con la fusión BCR-Abl)

50 55 Los símbolos en la Tabla 1 son indicadores relativos de las potencias inherentes (efecto antiproliferativo) de los compuestos de los Ejemplos 1, 16, 17, 18 y 26 frente a múltiples líneas celulares, ensayados según el procedimiento experimental general mostrado en el Ejemplo D. Las definiciones de los símbolos son como sigue:

ND datos no determinados

(-) IC_{50} es \geq 10 μ M

(+) IC_{50} es \leq 10 μ M

(++) IC_{50} es \leq 5 μ M

(+++) IC_{50} es \leq 2 μ M

55 Tabla 1

Ejemplo #	Línea Celular	A	B	C	D	E	F	G	H
1		+	-	ND	ND	ND	+++	+++	+
16		++	+	ND	-	-	+++	+++	++
17		+++	+	ND	+	+	+++	+++	+++
18		+++	++	+++	+	+	+++	+++	+++
26		++	+	+++	ND	ND	+++	+++	+++

La Tabla 2 proporciona los valores IC_{50} para los compuestos de la invención cuando se ensayaron en los ensayos

ES 2 439 501 T3

de los Ejemplos A, B y/o C.

Tabla 2

Ejemplo No.	PIM-1 Cl ₅₀ (nM)	PIM-2 Cl ₅₀ (nM)	PIM-3 Cl ₅₀ (nM)
1	1,6	1.107	4,4
2	95	10.000	448
3	3	807	25
4	22	6.025	105
5	5	2.021	20
6	32	10.000	155
7	5	1.045	35
8	16	5.573	93
9	4	570	17
10	3	514	13
11	23	2.470	33
12	30	4.910	77
13	ND	189	9
14	2	562	11
15	16	4.219	102
16	1	169	4
17	0,65	134	3
18	1,5	49	2
19	0,70	17	2
20	2	51	5
21	4	1.354	ND
22	5	501	25
23	2	144	6
24	0,8	77	4
25	4	686	20
26	3	137	9
27	3	323	13
28	2	143	4
29	5	585	30
30	3	318	13
31	4	413	19
32	4	399	17
33	5	279	19
34	13	1.346	51
35	10	1.359	48
36	ND	ND	ND
37	ND	ND	ND
38	ND	ND	ND
39	0,55	26	ND
40	12	1.277	46
41	4	182	ND
42	0,75	22	ND
43	139	10.000	ND
44	63	7.473	ND
45	26,9	1.734	ND
46	1	96	ND
47	32	1.174	41
48	0,70	147	4
49	0,92	100	2
50	12	290	8
51	3	406	10
52	2	110	4
53	NA	NA	NA
54	178	10.000	465
55	70	10.000	222
56	9	427	24
57	4	484	NA

ES 2 439 501 T3

Ejemplo No.	PIM-1 Cl ₅₀ (nM)	PIM-2 Cl ₅₀ (nM)	PIM-3 Cl ₅₀ (nM)
58	10	204	NA
59	55	2.866	98
60	26	1.760	NA
61	132	10.000	728
62	34	1.721	262
63	0,65	101	NA
64	0,64	323	5
65	0,8	174	NA
66	0,8	52	3
67	0,95	69	3
68	1,3	126	10
69	1,6	95	ND
70	0,75	67	ND
71	16	10.000	112
72	5,3	588	ND
73	0,96	79	5
74	151	1.994	ND
75	263	8.935	ND
76	648	10.000	ND
77	17	1.389	ND
78	8	1.278	ND
79	0,2	55	ND
80	2	1.163	ND
81	0,45	142	ND
82	3	1.035	ND
83	4	193	ND
84	2	73	ND
85	2	105	ND
86	3	142	10
87	167	ND	248
88	8	502	24
89	ND	ND	ND
90	0,4	131	2
91	0,8	39	0,9
92	1	244	3
93	4,4	506	ND
94	19,4	1.000	ND
95	9,8	481,8	ND
96	10,8	1.000	ND
97	49	1.000	ND
98	0,7	661,3	ND
99	17,4	1.000	39,7
100	1,5	351,9	2
101	13	1.000	ND
102	4,9	439,6	ND
103	1,4	65,6	ND
104	3,9	191,2	ND
105	8,7	409	ND
106	0,5	25,4	ND
107	9,4	1.000	ND
108	7,3	489,2	ND
109	4,7	384,1	ND
110	1,9	163,4	ND
111	8,3	1.000	ND
112	3,3	299,9	10,1
113	2,2	166,9	8,8
114	0,7	86	ND
115	1,4	222,4	ND
116	11,8	1.000	ND
117	1	91,5	ND
118	3	330	ND

Ejemplo No.	PIM-1 Cl ₅₀ (nM)	PIM-2 Cl ₅₀ (nM)	PIM-3 Cl ₅₀ (nM)
119	1,3	573,8	ND
120 Enantiómero 2	11	958,6	10,9
121 Enantiómero 1	30,5	520,2	16,1
122 Enantiómero 2	17,5	1.000	23,5
123	0,9	156	ND
124	31	1.000	ND
125	1	429,1	ND
126	14,2	353,7	ND
127	4,8	437,7	6,8
128	19,1	1.000	79,4
129	4,9	1.000	ND
130	5,8	1.000	ND
131	2,3	1.000	ND
132	1	76,5	ND
133	1,6	141,6	ND
134	10,1	951,8	ND
135	12,6	506,2	ND
136	5,5	361,9	ND

ND: No determinado

Ejemplo E

5

Ensayos funcionales de células T *in vitro*

10 Los ensayos *in vitro* para evaluar los efectos de los compuestos de los Ejemplos 16, 18 y 26 en las células T se llevaron a cabo como se describe en los ensayos A, B, C y D a continuación. Se aislaron células T CD4+ a partir de esplenocitos deplecionados de células sanguíneas rojas de ratones C57Bl/6J (Jackson Laboratories, catálogo # 000664) usando un kit de aislamiento de células T CD4+ (Miltenyi, catálogo # 130-090-860).

15 En el ensayo (A), células T CD4+ purificadas se plaquearon en placas de 96 pocillos a 90.000 células/pocillo en 90 μ L. Se prepararon una serie de diluciones de los compuestos de los Ejemplos 16, 18 y 26 a 100x la concentración final en DMSO y se diluyeron 10 veces en medio completo (disoluciones madre 10x). Se añadieron 10 μ L de las disoluciones madre 10x del compuesto a los pocillos apropiados de placas de 96 pocillos que contenían las células y se incubó durante 1 hora a 37°C, 5% CO₂. Las mezclas de células/compuesto se transfirieron a una placa de 96 pocillos recubierta con mAb anti-CD3 (1 μ g/mL; BD Pharmigen, catálogo # 553057) y se añadió mAb anti-CD28 soluble (1 μ g/mL; BD Pharmigen catálogo # 553294). Las placas se cultivaron a 37°C, 5% CO₂ durante 40 horas. Se tomaron 20 μ L del cultivo para la determinación de la proliferación usando el ensayo luminiscente CellTitre-Glo™ (Promega, Catálogo #G7571) según el protocolo del fabricante. La placa se cuantificó en un instrumento Packard TopCount usando el protocolo de luminiscencia y los datos se analizaron usando software Prism.

25 En el ensayo (B), células CD4+ purificadas se trataron con el compuesto y se estimularon como se ha descrito para el ensayo (A). Después de 40 horas, los sobrenadantes se ensayaron para IL-2 usando kits ELISA duo set R&D (catálogo #DY402). Las placas de ELISA se cuantificaron respecto a una curva estándar usando el Lector Versamax de Molecular Devices a 450 nm y software Softmax Pro.

30 En el ensayo (C), se mezclaron 1.000.000 células/mL de células T CD4+ purificadas con 1 µg/mL de anti-CD28, 10 ng/mL de IL-4 (R&D Systems cat # 404-ML-010/CF) y 2 µg/mL de anti-IFN γ (R&D Systems cat # AB-485-NA) y se pusieron en placas recubiertas con 1 µg/mL de anti-CD3. Después de 5 días, las células se recogieron, se lavaron e incubaron toda la noche a 37°C, 5% CO₂. Al día siguiente, 50.000 células se plaquearon en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se preparó una serie de diluciones de los compuestos a 200X la concentración final en DMSO, después se prepararon disoluciones madre 10X por dilución en el medio de cultivo celular. Se añadieron 10 µL de las disoluciones madre 10X a las células en la placa de 96 pocillos y se incubó durante 2 horas a 37°C, 5% CO₂. Las mezclas de células/compuesto se transfirieron a pocillos recubiertos con 0,1 µg de anti-CD3 y se incubó a 37°C, 5% CO₂. Los sobrenadantes del cultivo se tomaron 18 horas después y se ensayaron para niveles de IL-4 por ELISA (R&D Systems catálogo # DY404). Las placas de ELISA se cuantificaron respecto a una curva estándar usando el Lector Versamax de Molecular Devices a 450 nm y software Softmax Pro.

En el ensayo (D), se mezclaron 1.000.000 células/mL de células T CD4+ purificadas con 1 μ g/mL de anti-CD28,

5 50 ng/mL de IL-6 (R&D Systems cat # 406-ML-025/CF), 1 ng/mL de TGF β (R&D Systems cat # 303-B2-002), 2 μ g/mL de anti-IL-4 (R&D Systems cat # AB-404-NA), 2 μ M de anti-IFN γ (R&D Systems cat # AB-485-NA), y se pusieron en placas recubiertas con 1 μ M de anti-CD3. Después de 4 días, las células se recogieron, se lavaron y 100.000 células se plaquearon en una placa de 96 pocillos. Se preparó una serie de diluciones de los compuestos a 10 200X la concentración final en DMSO, después se prepararon disoluciones madre 10X por dilución en medio de cultivo celular. Se añadieron 10 μ L de las disoluciones madre 10X a las células en la placa de 96 pocillos. Después de 2 horas, se añadieron 50 ng de IL-23 (R&D Systems catálogo # 1887-ML-010/CF) a cada pocillo y 18 horas después los sobrenadantes se tomaron y se ensayaron para niveles de IL-22 por ELISA (R&D Systems catálogo # M2200). Las placas de ELISA se cuantificaron respecto a una curva estándar usando el Lector Versamax de Molecular Devices a 450 nm y software Softmax Pro.

15 Para cada uno de los ensayos, A, B, C y D, los valores para cada pocillo se convirtieron en un porcentaje del control (POC) tratado con vehículo (DMSO). Estos valores de POC se representaron como una función de la concentración de los compuestos y se calculó una IC_{50} usando un programa de análisis de ajuste de curva de 4 parámetros. La Tabla 3 proporciona los indicadores relativos de las potencias inherentes de los compuestos de los Ejemplos 16, 18 y 26 en los ensayos A, B, C y D.

Tabla 3

Compuesto del Ejemplo #	Proliferación (Ensayo A)	Producción de IL-2 (Ensayo B)	Producción de IL-4 (Ensayo C)	Producción de IL-22 (Ensayo D)
16	+++	+++	+++	+++
18	+++	+++	+++	+++
26	++	++	++	++

20 (-) IC_{50} es $\geq 10 \mu$ M
 (+) IC_{50} es $\leq 10 \mu$ M
 (++) IC_{50} es $\leq 5 \mu$ M
 (+++) IC_{50} es $\leq 1 \mu$ M

25 30 Los datos mostrados en la Tabla 3 indican que los compuestos de los Ejemplos 16, 18 y 26 disminuyen la proliferación y la producción de citocinas por las células T. Estos datos apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I en enfermedades asociadas con las células T o los factores solubles (incluyendo IL-2, IL-4, IL-22) secretados por estas células.

Ejemplo F

Ensayo funcional de células T *in vivo*

35 40 Para determinar el efecto de los compuestos de Fórmula I en las respuestas de las células T, se llevó a cabo el experimento siguiente. En el Día 0, se inmunizaron ratones C57BL/6 (Jackson Laboratories #000664, 6-8 semanas de edad) en la base de la cola con 100 μ g de lisozima de huevo de gallina (HEL; Sigma #L7773) con adyuvante completo de Freund (CFA; Sigma #F5881). Empezando en el día 0 y continuando hasta el día 7, los ratones se dosificaron dos veces al día por administración oral con vehículo (agua) o el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg). En el día 7, se extrajeron los ganglios linfáticos poplíteos, se prepararon suspensiones de células individuales y se activaron 500.000 células en 200 μ L en placas de 96 pocillos con la dosis indicada del péptido HEL. Después de incubar durante 72 horas a 37°C, 5% CO₂, los sobrenadantes se recogieron para ELISA de IFN γ (R&D Systems catálogo #M1F00) y se evaluó la proliferación usando el ensayo luminiscente CellTiter-GloTM (Promega, Catálogo #G7571) realizándose ambos ensayos según el protocolo del fabricante. Las placas de ELISA se cuantificaron respecto a una curva estándar usando el Lector Versamax de Molecular Devices a 450 nm y software Softmax Pro; la proliferación se cuantificó en un instrumento Packard TopCount usando el protocolo de luminiscencia y los datos se analizaron usando software excel.

45 50 La figura 1 muestra la proliferación específica de HEL *ex vivo* después de 7 días de tratamiento *in vivo* con vehículo (cuadrados) o el compuesto del Ejemplo 26 (círculos). La figura 2 muestra la cantidad de producción de IFN γ después de 7 días de tratamiento *in vivo* con vehículo (cuadrados) o el compuesto del Ejemplo 26 (círculos). Tanto la proliferación específica de HEL como la producción de IFN γ están disminuidas respecto al vehículo después de la dosificación con un compuesto de Fórmula I.

55 Los datos mostrados en las figuras 1 y 2 demuestran que la inmunización en presencia de un compuesto de Fórmula I altera la capacidad de generar una respuesta inmune mediada por células T y apoya la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades asociadas con el sistema inmune.

Ejemplo GEnsayo funcional de células B *in vivo*

- 5 Para determinar el efecto de un compuesto de Fórmula I en las respuestas de las células B, se llevó a cabo el experimento siguiente. En el Día 0, se inmunizaron ratones C57BL/6J (Jackson Laboratories #000664, 6-8 semanas de edad) en la base de la cola con 20 µg de lisozima de huevo de gallina (HEL; Sigma #L7773) con adyuvante completo de Freund (CFA; Sigma #F5881). Los ratones se reinmunizaron en el día 7 con 20 µg de HEL en alumbre (Pierce catálogo #77161). Empezando en el día 0 y continuando hasta el día 28, los ratones se dosificaron una vez al día por administración oral con vehículo (agua) o el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg). Se recogió suero en los días 0, 7, 14, 21 y 28 y se analizó para la producción de anticuerpos total IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 específicos de HEL por ELISA de captura (anticuerpos adquiridos en Invitrogen, catálogo #M30007, #M32107, M#32307, #M32507, #M32607). Las placas de ELISA se cuantificaron usando el lector Versamax de Molecular Devices a 450 nm. La titulación media de los grupos de cada analito de anticuerpo se convirtió en porcentaje del control con vehículo (= 100%).

10 La figura 3 muestra el porcentaje de control con vehículo de anticuerpos totales IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 específicos de HEL en el Día 21. Los ratones tratados con el compuesto del Ejemplo 26 (barras rayadas) tienen titulaciones disminuidas de IgG2a, IgG2b e IgG3.

15 20 Estos datos demuestran que un compuesto de Fórmula I puede alterar la naturaleza de la respuesta de anticuerpos de células B lo que resulta en la producción de un perfil diferente de isotipos de anticuerpos. Los isotipos de anticuerpos tienen funciones diferenciadas. Estos datos apoyan por lo tanto la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades asociadas con las células B y caracterizadas por anticuerpos patógenos.

Ejemplo HEncefalomieltitis autoinmunitaria experimental por transferencia adoptiva

- 30 Habiendo observado que los compuestos de Fórmula I inhiben la activación de las células T *in vitro* e *in vivo*, se determinó el efecto de un compuesto de Fórmula I en una enfermedad autoinmunitaria inducida por las células T usando un modelo EAE de transferencia adoptiva, un modelo animal de esclerosis múltiple humana (Brain (2006), 129, 1953-1971). Este modelo se basa en la inyección de células T de animales con EAE en animales huésped sin enfermedad. Esta inyección de células es conocida para los expertos en la materia como transferencia adoptiva. Mediante la inyección a animales de células T encefalógicas, activadas, este modelo se centra en el estadio patógeno de la enfermedad autoinmunitaria EAE. En el día -14, se inmunizaron ratones C57BL/6 (Taconic Farms; 10 semanas de edad) con una proteína causante de la enfermedad, péptido MOG(35-55) en adyuvante completo de Freund (Hooke Laboratories, catálogo #EK-0113). En el día -3, se recogieron los bazos, se prepararon suspensiones de células individuales y se estimularon 5.000.000 células/mL con 20 µg/mL de péptido MOG(33-55) (Open Biosystems), 30 ng/mL de IL-12 (R&D Systems catálogo #419-ML-010), 10 µg/mL de anticuerpo anti-IFN γ (BD Biosciences catálogo #554408) a 37°C, 5% CO₂. En el día 0, 1.500.000 de estas células se inyectaron intravenosamente en las venas de la cola de ratones receptores C57BL/6. Los ratones receptores se dividieron en grupos de tratamiento para vehículo (agua destilada; 10 mL/kg) o el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg), ambos administrados por sonda nasogástrica dos veces al día durante 26 días. Los ratones receptores se puntuaron diariamente en los días 0 hasta 26 usando el sistema de puntuación clínica siguiente:

0,0 - sin síntomas

50 1,0 - cola flácida

2,0 - cola flácida y debilidad de las patas posteriores

55 3,0 - cola flácida y parálisis completa de las extremidades posteriores, o parálisis parcial de las extremidades anteriores y posteriores, o inclinación severa de la cabeza combinada con empuje contra la pared de la jaula y giro cuando se levanta por la cola.

4,0 - cola flácida, parálisis completa de las extremidades posteriores y parálisis parcial de las extremidades anteriores

60 5,0 - parálisis corporal completa, o movimiento rodante espontáneo o encontrado muerto debido a la parálisis

65 La figura 4 muestra la media +/-SEM (error estándar de la media) de la puntuación clínica del grupo para la duración del experimento de transferencia adoptiva para los animales tratados con vehículo (diamantes sólidos) y animales tratados con el compuesto del Ejemplo 26 (triángulos sin relleno), respecto a los animales no tratados (cuadrados sin relleno). Como se muestra, el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 resultó en un retraso significativo en el

5 inicio de la enfermedad en este modelo (donde "inicio de la enfermedad" se define por el primero de 2 días consecutivos con una puntuación clínica mayor de o igual a 1). El día medio del inicio de los grupos no tratados y con vehículo fue el día 6 mientras que el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 extendió el día medio del inicio hasta 11 días. Estos resultados apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Ejemplo I

Encefalomielitis autoinmunitaria experimental inducida por MOG(35-55)

10 Para determinar adicionalmente el efecto de los compuestos de Fórmula I en una enfermedad autoinmunitaria asociada con las células T y las citocinas, se realizó un experimento en encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG. La EAE inducida por MOG es un modelo animal de esclerosis múltiple humana (Brain (2006), 129, 1953-1971).

15 15 En el día 0, se inyectaron subcutáneamente a ratones C57BL/6J (Jackson Laboratories #000664, 6-8 semanas de edad) 100 µL de adyuvante completo de Freund (CFA) preparado como una emulsión 1:1 de (a) adyuvante incompleto de Freund (Difco, catálogo #263910) que contenía 8 mg/mL de *m. tuberculosis* H37RA (Difco, catálogo #231141) y (b) disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía 1 mg/mL de péptido MOG(35-55) (California Peptide Research Inc). En el día 0 y 2, se inyectaron intravenosamente a los ratones 200 ng de toxina pertussis (List Biological Laboratories, catálogo #181). En el día 7, los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento que recibieron vehículo (agua destilada) o el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg) administrados por sonda nasogástrica dos veces al día desde los días 7 hasta 27.

25 Los ratones se puntuaron diariamente en los días 7 hasta 37 usando el sistema de puntuación clínica siguiente:

- 0,0 - sin síntomas
- 0,5 - debilidad en la cola
- 1,0 - cola flácida
- 30 1,5 - marcha inestable, ataxia leve de las extremidades posteriores
- 2,0 - parálisis parcial de las extremidades posteriores (extremidades posteriores portando peso)
- 2,5 - parálisis parcial de las extremidades posteriores (extremidades posteriores sin cargar peso)
- 3,0 - parálisis total de las extremidades posteriores
- 35 3,5 - parálisis total de las extremidades posteriores y parálisis parcial de las extremidades anteriores
- 4,0 - parálisis corporal total

40 La figura 5 muestra las puntuaciones clínicas diarias con el tiempo como media +/- SEM para cada grupo de tratamiento. Los ratones tratados con vehículo (diamantes llenos) y los ratones no tratados (cuadrados sin relleno) desarrollaron EAE grave, con puntuaciones medias máximas alcanzando 3,0 para ambos grupos. Los ratones tratados con el compuesto del Ejemplo 26 (triángulos sin relleno) tenían parálisis reducida con una puntuación media máxima de 1,5.

45 Estos resultados demuestran adicionalmente que el tratamiento con un compuesto de Fórmula I es eficaz en la disminución de la gravedad de los síntomas en EAE y apoya adicionalmente la utilidad de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades asociadas con respuestas patogénicas de células T, incluyendo esclerosis múltiple.

Ejemplo J

Enfermedad inflamatoria del intestino por transferencia adoptiva de CD4+CD45RBhi

50 Se realizó un modelo de transferencia adoptiva de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) para determinar el efecto de los compuestos de Fórmula I en IBD, que es una enfermedad autoinmunitaria asociada con las células T y las citocinas.

55 En el día 0, se aislaron células T CD4+ de los bazos de ratones hembra Balb/cAnNCrl (Charles River Laboratories; 12 semanas de edad) como se ha descrito en el Ejemplo E. Las células resultantes se marcaron con anticuerpos fluorescentes frente a los marcadores CD4 y CD45 y se separaron por citometría de flujo para células CD4+CD45RBhi basado en la fluorescencia. Se inyectaron intraperitonealmente 400.000 células CD4+CD45RBhi en ratones C.B17/lcr-Prkdc^{scid}/lcrIcoCrl (Charles River Laboratories código de cepa 236; 12 semanas de edad). Esta inyección de células es conocida por los expertos en la materia como transferencia adoptiva. En el día 21, los ratones se aleatorizaron en grupos para tratamiento con sonda nasogástrica con vehículo (1% carboximetilcelulosa de sodio (CMC)/0,5% Tween 80 una vez al día; CMC, Sigma catálogo #C9481, Tween 80 Sigma catálogo #P1754) o el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg; dos veces al día). Los tratamientos continuaron hasta el Día 42.

65 A la conclusión del estudio, los ratones se sacrificaron y la mitad distal de sus colones se puso en 10% formalina

tamponada neutra (Richard Allen Scientific catálogo #53120-1) y se incluyeron en parafina, se seccionaron en partes de 4 μ m y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) para análisis por un patólogo veterinario con certificado de especialidad.

5 Para cada sección teñida con H&E, se cuantificó el edema submucosal midiendo la distancia desde la mucosa muscularis hasta el borde interno de la capa muscular externa en un área no tangencial que se piensa que es la más representativa de la gravedad de este cambio. También se midió el grosor mucosal en un área no tangencial de la sección que mejor representaba el grosor mucosal global. Este parámetro es indicativo de la elongación de la glándula y la hiperplasia mucosal. A la magnitud de la inflamación (infiltrado de macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares (PMN)) se le asignó puntuaciones de gravedad según los criterios siguientes:

10 Normal = 0

15 Mínima = 1 (generalmente afecta de manera focalizada el 1-10% de la mucosa o si es difusa entonces mínima)

20 Leve = 2 (generalmente afecta de manera focalizada el 11-25% de la mucosa o si es difusa entonces leve)

25 Moderada = 3 (26-50% de la mucosa afectada con áreas de pérdida de glándula reemplazadas por infiltrado de células inflamatorias, más leve en las áreas restantes de la mucosa)

30 Marcada = 4 (51-75% de la mucosa afectada con áreas de pérdida de glándula reemplazadas por infiltrado de células inflamatorias, más leve en las áreas restantes de la mucosa)

35 Grave = 5 (76-100% de la mucosa afectada con áreas de pérdida de glándula reemplazadas por infiltrado de células inflamatorias, más leve en las áreas restantes de la mucosa)

40 Los parámetros que reflejan la pérdida/daño de células epiteliales se puntuaron individualmente usando un método de puntuación de % de área implicada:

35 Ninguna = 0°

40 1-10% de la mucosa afectada = 1

45 11-25% de la mucosa afectada = 2

50 26-50% de la mucosa afectada = 3

55 51-75% de la mucosa afectada = 4

60 76-100% de la mucosa afectada = 5

65 Los parámetros que se puntuaron usando el % de implicación incluyeron: pérdida epitelial glandular en el colon (esto incluye pérdida epitelial de la cripta así como pérdida epitelial de la glándula restante) y erosión del colon (esto refleja la pérdida de epitelio superficial y generalmente está asociado con hemorragia mucosal (que refleja el sangrado observado clínicamente y en la necropsia).

70 Los tres parámetros puntuados (inflamación, pérdida epitelial glandular y erosión) se sumaron finalmente para llegar a una suma de puntuaciones histopatológicas, que indica el daño global y tendría una puntuación máxima de 15.

75 La figura 6 muestra la media +/- SEM de puntuaciones histopatológicas del colon del grupo para inflamación (barras sólidas), pérdida de glándula (barras rayadas) y erosión (barras con trama de ladrillos) en ratones que no están tratados (barras de la izquierda) o tratados con vehículo (barras del medio) o el compuesto del Ejemplo 26 (barras de la derecha) después de 21 días de tratamiento. El tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 resultó en gravedad reducida de la enfermedad por estos puntos finales histológicos. La figura 7 muestra la media +/- SEM para la evaluación histológica del grosor mucosal del colon del grupo para animales no tratados (barras diamante moteadas) y para animales tratados con vehículo (barras negras sólidas) o el compuesto del Ejemplo 26 (barras rayadas). El tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 resultó en una disminución del 84% en el grosor mucosal (un signo de daño tisular), respecto a los animales tratados con vehículo.

80 Estos resultados muestran que el tratamiento con un compuesto de Fórmula I es eficaz para disminuir la gravedad del daño en el colon en un modelo de IBD y apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades asociadas con respuestas patogénicas de las células T, incluyendo IBD.

Ejemplo K

Modelo de lupus MRL/lpr

85 MRL/lpr se considera un modelo animal de lupus eritematoso sistémico (SLE), una enfermedad autoinmunitaria (Cohen y Maldonado, 2003, Current Protocols in Immunology Capítulo 15, Unidad 15.20). Los ratones MRL/lpr tienen un defecto en la apoptosis de linfocitos activados y con el tiempo desarrollan un trastorno linfoproliferativo espontáneo y grave caracterizado por órganos linfoides agrandados, producción de autoanticuerpos y enfermedad

renal que resulta en proteinuria. Los pacientes con SLE también presentan autoanticuerpos y algunos pacientes desarrollan enfermedad renal. Para determinar el efecto de los compuestos de Fórmula I en este modelo de SLE, se llevó a cabo el experimento siguiente.

5 Se trataron ratones MRL/MpJ-Fas<lpr> y MRL/MpJ control con edad equivalente (Jackson Laboratories, catálogo #000485 y #000486, respectivamente) una vez al día con vehículo (1% CMC/0,5% Tween 80) o dos veces al día con el compuesto del Ejemplo 26 (200 mg/kg) durante 10 semanas. Semanalmente se monitorizaron los pesos corporales, linfoadenopatía y niveles de proteína en orina. Los niveles de proteína en orina se determinaron con tiras reactivas de Bayer Albustix (Bayer catálogo #2191) y se puntuaron según la escala siguiente:

- 10 0 = no detectado
 0,5 = cantidades traza
 1 = 30 mg/dL
 2 = 100 mg/dL
 15 3 = 300 mg/dL
 4 = 2.000 mg/dL

20 Los niveles séricos de anticuerpo anti-ADN-ds se midieron por ELISA (Alpha Diagnostic, catálogo #5120) en el día 28 y en la terminación del estudio. Las placas de ELISA se cuantificaron usando un lector de placas Versamax de Molecular Devices a 450 nm y se calcularon las titulaciones respecto a usar una curva estándar usando un ajuste de curva de 4 parámetros con software Softmax Pro.

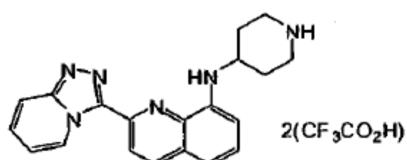
25 El tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 durante 28 días resultó en una disminución del 74% en anti-ADNds sérico respecto a los animales control con vehículo (datos no mostrados). La Figura 8 muestra la media +/- SEM de los niveles de anti-ADNds del grupo a la terminación del estudio (79 días de dosificación) para los animales no tratados (barras moteadas) y los animales tratados con vehículo (barra negra sólida) o el compuesto del Ejemplo 26 (barra rayada). El tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 resultó en una disminución del 99% en los anticuerpos anti-ADNds séricos respecto a los animales control con vehículo.

30 La figura 9 muestra la media +/- SEM de proteinuria del grupo con el tiempo para animales normales (cuadrados sin relleno) y animales tratados con vehículo (diamantes llenos) o el compuesto del Ejemplo 26 (triángulos sin relleno) y demuestra que el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 26 previene el desarrollo de proteinuria respecto al control con vehículo.

35 Los resultados mostrados en las figuras 8 y 9 apoyan la utilidad de los compuestos de Fórmula I en el tratamiento de algunos aspectos del lupus.

Ejemplos preparativos

40 Ejemplo 1



Di-trifluoroacetato de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-il)-N-(piperidin-4-il)quinolin-8-amina

45 Etapa A: Preparación de 8-(terc-butildimethylsiloxy)quinolina-2-carbaldehído: A una disolución de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehído (15,0 g, 86,62 mmoles) e imidazol (12,97 g, 190,6 mmoles) en CH₂Cl₂ anhídrico (250 mL) a 0°C se añadió *tert*-butilclorodimethylsilano (14,36 g, 95,28 mmoles). Se permitió que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 horas y se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por filtración en almohadilla de gel de sílice eluyendo con hexanos seguido de 19:1 acetato de etilo/hexanos para proporcionar 23,69 g (95%) del producto deseado como un aceite amarillo oscuro.

55 Etapa B: Preparación de (*E/Z*)-8-(terc-butildimethylsiloxy)-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina: Una disolución de 8-(terc-butildimethylsiloxy)quinolina-2-carbaldehído (23,40 g, 81,41 mmoles) y 2-hidrazinilpiridina (8,88 g, 81,41 mmoles) en etanol (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol frío y se secó en vacío para proporcionar 30,82 g (82%) del producto deseado como un sólido de color beige.

60 Etapa C: Preparación de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-il)-8-(terc-butildimethylsiloxy)quinolina: A una suspensión de (*E/Z*)-8-(terc-butildimethylsiloxy)-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina (25,40 g, 67,10 mmoles) en CH₂Cl₂

5 anhídrico (400 mL) se añadió diacetato de yodosobenceno (23,77 g, 73,81 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas después de lo cual la disolución se repartió entre CH_2Cl_2 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó en vacío para proporcionar 18,92 g (75%) del producto deseado como un polvo beige.

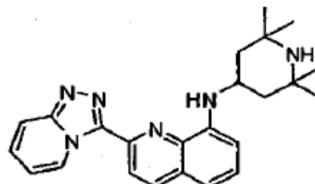
10 Etapa D: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: A una disolución de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina (18,92 g, 50,25 mmoles) en THF anhídrico (400 mL) a 0°C se añadió 15 fluoruro de tetrabutilamonio (75,4 mL, 1,0 M/THF, 75,4 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a esta temperatura, la mezcla se repartió entre NaHCO_3 saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con CH_2Cl_2 , se filtraron y se secaron en vacío para proporcionar 11,91 g (90%) del producto deseado como un sólido beige.

15 Etapa E: Preparación de trifluorometanosulfonato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo: A una suspensión de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,485 g, 1,85 mmoles) en una mezcla de THF (5 mL) y DMF (2 mL) se añadió trietilamina (0,57 mL, 4,07 mmoles) seguido de N-feniltriflímida (0,727 g, 2,03 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se trató con agua (50 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó sucesivamente con agua y éter y se secó en vacío para proporcionar 0,569 g (78%) del producto deseado como un sólido gris claro.

20 Etapa F: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se combinaron trifluorometanosulfonato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo (0,100 g, 0,25 mmoles), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,102 g, 0,51 mmoles), Pd_2dba_3 (0,023 g, 0,025 mmoles), BINAP (0,032 g, 0,05 mmoles) y carbonato de cesio (0,124 g, 0,38 mmoles) en una vial con tapa y se agitaron a 100°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de papel GF y el filtrado se repartió entre NaHCO_3 saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (CH_2Cl_2 seguido de 1% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 0,107 g (95%) del producto deseado como una espuma naranja.

25 Etapa G: Preparación de di-trifloroacetato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(piperidin-4-il)quinolin-8-amina: A una disolución de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,107 g, 0,241 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió TFA (1 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter, se filtró y se secó en vacío para proporcionar 0,110 g (80%) del producto deseado como la sal di-TFA. MS ESI (+) m/z 345 (M+1) detectado.

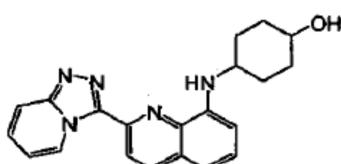
Ejemplo 2



40 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-il)quinolin-8-amina

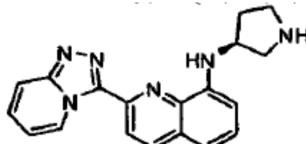
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS ESI (+) m/z 401 (M+1) detectado.

45 Ejemplo 3

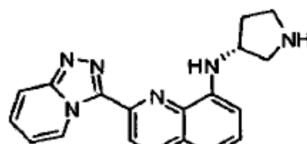


50 (trans)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)cyclohexanol

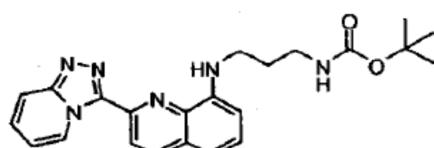
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando *trans*-(1,4)-4-aminociclohexanol en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS APCI (+) m/z 360 (M+1) detectado.

Ejemplo 4(S)-2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina

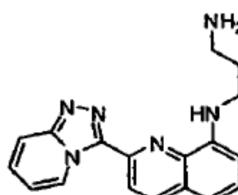
5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS ESI (+) *m/z* 331 (M+1) detectado.

Ejemplo 5(R)-2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina

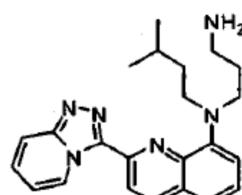
10 15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS ESI (+) *m/z* 331 (M+1) detectado.

Ejemplo 63-(2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)propilcarbamato de terc-butilo

20 25 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS ESI (+) *m/z* 419 (M+1) detectado.

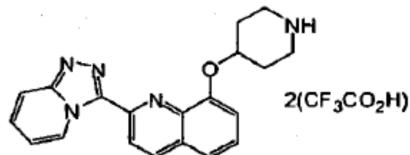
Ejemplo 7N1-(2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)propano-1,3-diamina

30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 3-(2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 6). MS ESI (+) *m/z* 319 (M+1) detectado.

Ejemplo 8N1-(2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)-N1-isopentilpropano-1,3-diamina

35 40 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 3-(isopentylamino)propilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa F. MS ESI (+) *m/z* 389 (M+1) detectado.

Ejemplo 9

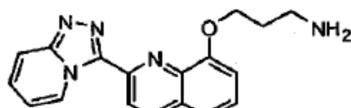


5 Di-trifluoroacetato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina

10 Etapa A: Preparación de 4-(2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una suspensión de 2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (preparado según el Ejemplo 1; 112 mg, 0,427 mmoles) en THF anhídrico (5 mL) a temperatura ambiente se añadió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg, 0,47 mmoles), PPh₃ (168 mg, 0,64 mmoles) y DEAD (101 μ L, 0,64 mmoles). La disolución amarilla resultante se agitó durante 72 horas y se repartió entre NaHCO₃ saturado y acetato de etilo (20 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por 15 cromatografía *flash* en columna usando elución en gradiente (CH₂Cl₂ a 1% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto protegido con Boc (90 mg, 47%) como una espuma blanca.

20 Etapa B: Preparación de di-trifluoroacetato de 2-([1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina: El producto de la Etapa A se disolvió en CH_2Cl_2 (4 mL) y se trató con TFA (1 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido amarillo. Éste se trituró con éter, se filtró y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado como la sal di-TFA, como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 346 ($M+1$) detectado.

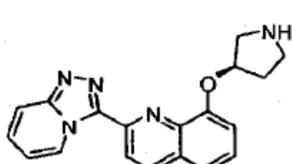
Ejemplo 10



25 3-(2-((1,2,4)Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) m/z 320 (M+1) detectado.

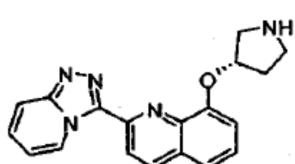
30



(*R*)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-oxi)quinolina

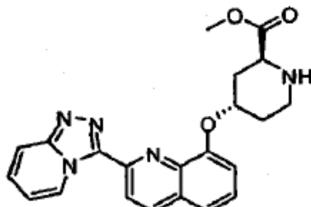
35 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de etilo. 100 mg (0.26 mmol) de (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió en 10 mL de THF (0 °C) y se añadió 100 mg (0.26 mmol) de 1,1'-biscaprolactam.

Figure 10

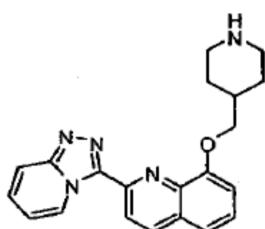


(S)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxy)quinolinaldehyde

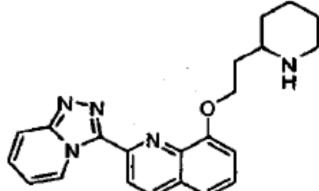
45 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) m/z 332 (M+1) detectado.

Ejemplo 13(2S,4S)-4-(2-((1,2,4-Triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)piperidina-2-carboxilato de metilo

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando (2S,4R)-2-metil 4-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 404 (M+1) detectado.

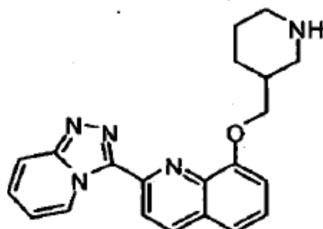
Ejemplo 142-((1,2,4-Triazolo[4,3-a]piridin-3-yl) -8-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolina

15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 360 (M+1) detectado.

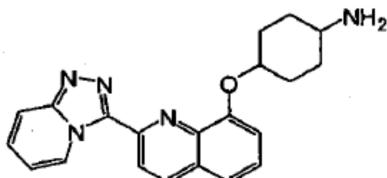
Ejemplo 152-((1,2,4-Triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)-8-(2-(piperidin-2-yl)etoxi)quinolina

20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 2,2-(hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 374 (M+1) detectado.

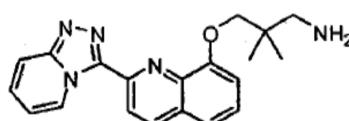
25

Ejemplo 162-((1,2,4-Triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina

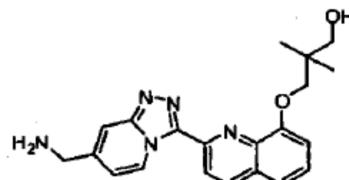
30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 360 (M+1) detectado.

Ejemplo 17(trans)-4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-oxo)ethoxy)cyclohexanamina

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando *cis*-(1,4)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 360 (M+1) detectado.

Ejemplo 183-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-oxo)-2,2-dimethylpropan-1-amina

10 15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 3-hidroxi-2,2-dimethylpropilcarbamato de *terc*-butilo como un reemplazo de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 348 (M+1) detectado.

Ejemplo 1920 3-(2-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-oxo)-2,2-dimethylpropan-1-ol

Etapa A: Preparación de 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-((E)-((Z)-(4-yodopiridin-2(1H)-iliden)hidrazono)metil)quinolina: A 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)quinolina-2-carbaldehído (3,21 g, 11,2 mmoles) en DCM (30 mL) se añadió (Z)-1-(4-yodopiridin-2(1H)-iliden)hidrazina (3,15 g, 13,4 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora, proporcionando un precipitado amarillo, que se recogió por filtración y se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

25 Etapa B: Preparación de 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-(7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Se pesó 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-((E)-((Z)-(4-yodopiridin-2(1H)-iliden)hidrazono)metil)quinolina en un frasco de 1 boca y se disolvió en THF. Se añadió por partes diacetato de yodobenceno (IBD) (4,199 g) y la reacción se agitó durante 5 minutos. La reacción se paró con Na₂S₂O₃ saturado (20 mL). Las fases se separaron, seguido de extracción de la fase acuosa con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (eluyendo con una mezcla 2:1 de Hexanos/acetato de etilo), proporcionando el producto deseado.

30 35 Etapa C: Preparación de 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-(7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: A 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-(7-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (2,011 g, 4,003 mmoles) en NMP/THF (10 mL/10 mL) se añadió tributil(vinil)estanano (1,523 g, 4,803 mmoles), trifuran-2-ilfosfina (0,0929 g, 0,400 mmoles), Pd₂dba₃ (0,367 g, 0,4003 mmoles) y trietilamina (0,405 g, 4,00 mmoles). La reacción se desgaseó con N₂ y se calentó hasta 60°C durante 1 hora. La mezcla cruda se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (eluyendo con una mezcla 5:1 de Hexanos/acetato de etilo), proporcionando el producto deseado.

40 45 Etapa D: Preparación de 1-(3-(8-(*terc*-butildimethylsiloxy)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)etano-1,2-diol: A 8-(*terc*-butildimethylsiloxy)-2-(7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (1,321 g, 3,281 mmoles) en acetona (10 mL) se añadió NMO (0,577 g, 4,93 mmoles) y OsO₄ (0,5 mL, 3,28 mmoles) (0,025% en tBuOH). La reacción se agitó durante 4 horas, se paró con Na₂S₂O₃ saturado y se concentró en vacío. Se añadió DCM a la suspensión de sólidos cruda y se separó la capa acuosa. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto crudo.

50 Etapa E: Preparación de 3-(8-(*terc*-butildimethylsiloxy)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carbaldehído: Se

añadió peryodato de sodio (6,060 mL, 3,939 mmoles) a gel de sílice (6 g) en DCM (10 mL), proporcionando una suspensión de sólidos. Se añadió 1-(3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)etano-1,2-diol (1,433 g, 3,282 mmoles) en DCM (10 mL) a la suspensión de sólidos y la reacción se agitó durante 1 hora. El gel de sílice se quitó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo.

5 Etapa F: Preparación de 3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol: Se añadió NaBH₄ (0,124 g, 3,28 mmoles) a una disolución de 3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carbaldehído (1,328 g, 3,283 mmoles) en MeOH (20 mL) a 0°C. El baño frío se quitó y se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl y la disolución se concentró. El residuo se trituró con DCM. El sólido resultante se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo.

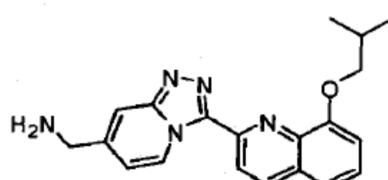
10 Etapa G: Preparación de 2-((3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona: Se añadió DEAD (0,6524 mL, 4,143 mmoles) a una disolución de 3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol (1,123 g, 2,762 mmoles), isoindolina-1,3-diona (0,6096 g, 4,143 mmoles) y trifenilfosfina (1,087 g, 4,143 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C. Después de la adición, el baño frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción cruda se concentró y el residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna (eluyendo con una mezcla 1:4 de acetato de etilo/Hexanos) para proporcionar el producto deseado mezclado con óxido de trifenilfosfina.

15 Etapa H: Preparación de 2-((3-(8-hidroxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona: A una disolución de 2-((3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona (1,012 g, 1,889 mmoles) y gel de sílice (3 g) en THF (20 mL) se añadió TBAF (2,267 mL, 2,267 mmoles) (1 M en THF). La reacción se agitó durante 20 minutos, se filtró y se lavó con DCM/MeOH (10:1). Los orgánicos combinados se concentraron en vacío para proporcionar el producto crudo deseado.

20 Etapa I: Preparación de 2-((3-(8-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona: Se añadió Cs₂CO₃ (0,513 g, 1,57 mmoles) a una disolución de 2-((3-(8-hidroxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona (0,221 g, 0,524 mmoles) y 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (0,350 g, 2,10 mmoles) en DMA (2 mL). La reacción se selló y se calentó a 100°C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/H₂O (2:1). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (eluyendo con una mezcla 20:1 de DCM/MeOH), para proporcionar el producto deseado.

25 Etapa J: Preparación de 3-(2-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol: A una disolución de 2-((3-(8-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona (0,056 g, 0,11 mmoles) en EtOH (2 mL) se añadió hidrazina (0,018 g, 0,55 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró y el material crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (eluyendo con una mezcla 20:1:0,1 de DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar el producto deseado (4 mg). MS ESI (+) *m/z* 378 (M+1) detectado.

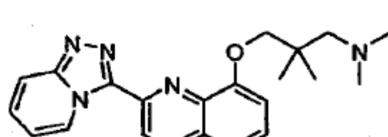
Ejemplo 20



45 (3-(8-isobutoxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanamina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19, usando 2-metilpropan-1-ol en lugar de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol en la etapa I. MS ESI (+) *m/z* 348 (M+1) detectado.

50 Ejemplo 21

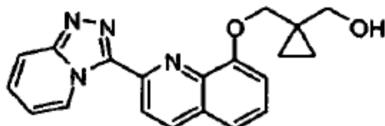


55 3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, usando 3-(dimetilamino)-2,2-dimethylpropan-1-ol en lugar de 4-

hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 376,2 (M+1) detectado.

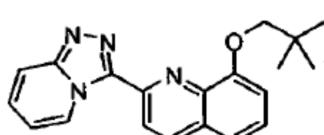
Ejemplo 22



5 (1-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)cyclopropyl)methanol

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, usando 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 347,1 (M+1) detectado.

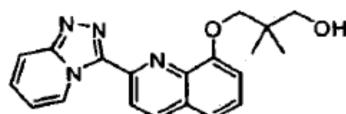
10 **Ejemplo 23**



15 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)-8-(neopentiloxi)quinolina

15 A una disolución de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-ol (100 mg, 0,38 mmoles), Ejemplo 1, Etapa D, en DMA anhídrico (2 mL) se añadió carbonato de cesio (373 mg, 1,14 mmoles) seguido de yoduro de neopentilo (101 μ L, 0,76 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 100°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se trató con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para proporcionar un sólido color crema. Éste se trituró con éter y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado (62 mg, 49%) como un polvo blanco. MS ESI (+) *m/z* 333,3 (M+1) detectado.

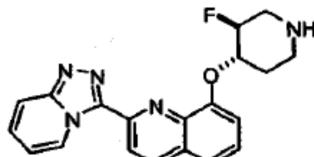
20 **Ejemplo 24**



25 3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol

30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 3-bromo-2,2-dimethylpropan-1-ol en lugar de yoduro de neopentilo. MS ESI (+) *m/z* 349,2 (M+1) detectado.

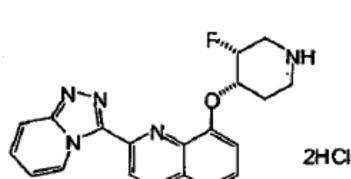
Ejemplo 25



35 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-yl)quinolina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando (cis)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de yoduro de neopentilo. La desprotección de Boc se consiguió como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa B. MS ESI (+) *m/z* 364,1 (M+1) detectado.

40 **Ejemplo 26**



Dihidrocloruro de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-yl)quinolina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23, usando (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*cis*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS ESI (+) *m/z* 364,1 (M+1) detectado.

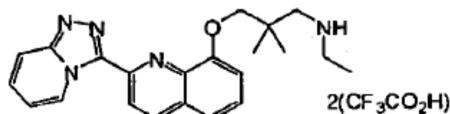
5 Una descripción con mayor detalle de la síntesis se describe en las Etapas A y B a continuación.

10 Etapa A: Preparación de *cis*-(3,4)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se combinaron 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (5,1 g, 19 mmoles), *trans*-(3,4)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 19 mmoles) y carbonato de cesio (19 g, 58 mmoles) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en 120 mL de DMA y se calentó a 100°C toda la noche, después de lo cual la reacción se completó por TLC. La reacción se filtró y el licor madre se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna, elución con gradiente 1-10% MeOH/DCM, proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo que contenía el material de partida 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol como una impureza. MS ESI (+) *m/z* 464,0 (M+1) detectado.

15

Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(*cis*-(3,4)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Se pesó *cis*-(3,4)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 19 mmoles) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en 300 mL de cloroformo. Se añadió gota a gota HCl (49 mL, 194 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, momento en el que la reacción se completó por LC/TLC. El producto crudo se recogió por filtración, se lavó con 3 x 100 mL de DCM y Et₂O, proporcionando el producto deseado (4,7 g, 13 mmoles, rendimiento 67%) como un polvo blanquecino.

Ejemplo 27



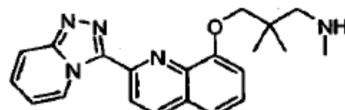
Di-trifluoroacetato de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-ethyl-2,2-dimetilpropan-1-amina

30 Etapa A: Preparación de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil(ethyl)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,11 mmoles) en DMF anhídro (2 mL) se añadió NaH (7 mg, 60%, 0,17 mmoles). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió yoduro de etilo (27 μ L, 0,34 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 h adicionales. La mezcla se trató con NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para proporcionar una goma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna usando elución con gradiente (CH₂Cl₂ a 1% MeOH/CH₂Cl₂ a 2% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (45 mg, 85%) como una goma incolora.

35

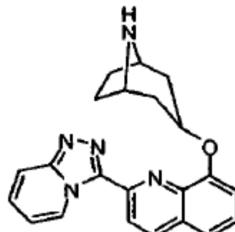
40 Etapa B: Preparación de di-trifluoroacetato de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-ethyl-2,2-dimetilpropan-1-amina: A una disolución de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil(ethyl)carbamato de *terc*-butilo (45 mg, 0,09 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió TFA (1 mL). La disolución amarilla/marrón se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se secó en vacío. El residuo se trituró con éter, se filtró y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado (44 mg, 76%) como la sal di-TFA como un sólido blanco. MS APCI (+) *m/z* 376,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 28

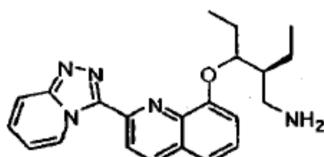


3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,2,2-trimetilpropan-1-amina

50 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 27, usando yoduro de metilo en lugar de yoduro de etilo en la Etapa A. MS APCI (+) *m/z* 362,2 (M+1) detectado.

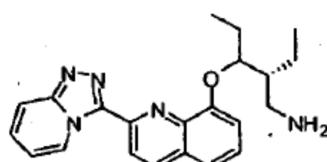
Ejemplo 298-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-oxo)2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolines

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, usando 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 372,2 (M+1) detectado.

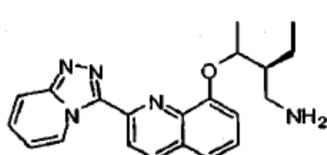
Ejemplo 30(2S)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylpentan-1-amine

15 Etapa A: Preparación de (2S)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylpentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo: Se combinaron 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-ol (101 mg, 0,385 mmoles), (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0,385 mmoles), PPh₃ (151 mg, 0,577 mmoles) y DEAD (90,9 μ L, 0,577 mmoles) a temperatura ambiente en 5 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla cruda se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla cruda se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar el producto deseado.

20 Etapa B: Preparación de (2S)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylpentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo: Se disolvió (2S)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylpentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo en 5mL de DCM y se enfrió hasta 0°C. Se añadió TFA (5 mL) y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 30 mL de DCM y se lavó con 1N NaOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice seguido de TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (42,5 mg, 29%). MS ESI (+) *m/z* 376,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 31(2R)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylpentan-1-amine

35 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 30, usando (2R)-2-ethyl-3-hidroxipentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo en lugar de (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentan-1-aminyl carbamato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 376,1 (M+1) detectado.

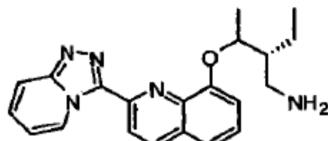
Ejemplo 32

40

(2S)-3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)quinolin-8-oxo)-2-ethylbutan-1-amine

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 30, usando (2S)-2-ethyl-3-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentilcarbamato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 362,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 33

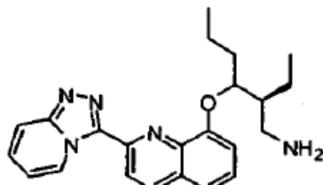


5

(2R)-3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2-ethylbutan-1-amina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 30, usando (2R)-2-ethyl-3-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentilcarbamato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 362,2 (M+1) detectado.

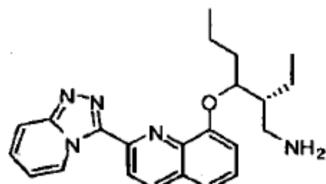
Ejemplo 34



15 (2S)-3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2-ethylhexan-1-amina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 30, usando (2S)-2-ethyl-3-hidroxihexilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentilcarbamato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 390,2 (M+1) detectado.

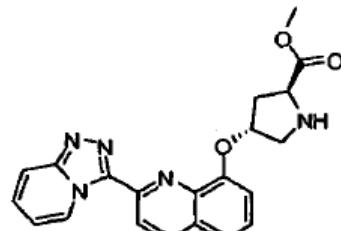
20 **Ejemplo 35**



(2R)-3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2-ethylhexan-1-amina

25 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 30, usando (2R)-2-ethyl-3-hidroxihexilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de (2S)-2-ethyl-3-hidroxipentilcarbamato de *terc*-butilo en la etapa A. MS ESI (+) *m/z* 390,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 36

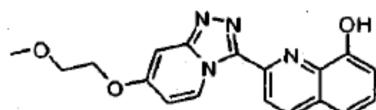


30

(2S,4R)-4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)pyrrolidina-2-carboxilato de metilo

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 13, usando 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo en lugar de 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. MS ESI (+) *m/z* 390,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 37



2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

5 Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Se añadió lentamente 2-metilpropan-2-olato de potasio (4,214 g, 35,68 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-nitropiridina (5,142 g, 32,434 mmoles) en 2-metoxietanol (40,0 mL, 506,74 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5,36 g (88%) del producto deseado como un aceite incoloro.

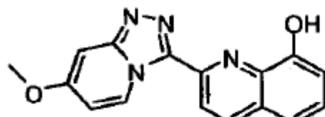
10 Etapa B: Preparación de 2-hidrazinil-4-(2-metoxietoxi)piridina: Se añadió hidrazina (10 mL, 318,6 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (1,00 g, 5,330 mmoles) en piridina (25 mL) y se calentó a refluro. Despues de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna (40:1 DCM/MeOH seguido de 20:1 DCM/MeOH) para proporcionar 320 mg (33%) del producto deseado como un sólido blanco.

15 Etapa C: Preparación de 8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído: Se disolvieron 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehído (5,00 g, 28,9 mmoles) e imidazol (4,32 g, 63,5 mmoles) en DCM (50 mL) bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de *terc*-butilclorodimetilsilano (4,94 g, 31,8 mmoles). Despues de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y H_2O . La capa orgánica se lavó con H_2O y NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna (10:1 Hexanos/EtOAc) para proporcionar 6,85 g (83%) del producto deseado como un aceite amarillo/naranja.

20 Etapa D: Preparación de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-((2-(4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina: Se calentaron a refluro 2-hidrazinil-4-(2-metoxietoxi) piridina (0,076 g, 0,415 mmoles) y 8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído (0,119 g, 0,415 mmoles) en EtOH (2 mL) durante 16 horas. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar 105 mg (56%) del producto deseado como un sólido naranja.

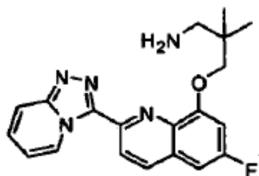
25 Etapa E: Preparación de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: A una disolución de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-((2-(4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina (0,101 g, 0,223 mmoles) en DCM (1,0 mL) se añadió diacetato de yodosobenceno (0,0719 g, 0,223 mmoles). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas la mezcla de reacción se repartió entre DCM y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna (40:1 DCM/MeOH) para proporcionar 70 mg (70%) del producto deseado.

30 Etapa F: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: A una disolución de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (0,070 g, 0,155 mmoles) en THF (8 mL) se añadió 1M HCl (1,5 mL, 1,50 mmoles). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 1 M HCl (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla se neutralizó con 1M NaOH y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 40 mg (77%) del producto deseado. MS APCI (+) m/z 337,3 ($\text{M}+1$) detectado.

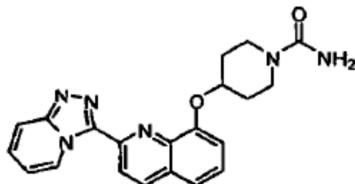
Ejemplo 382-(7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 37 usando 4-metoxi-2-cloropiridina en lugar de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina. MS APCI (+) m/z 293,5 ($\text{M}+1$) detectado.

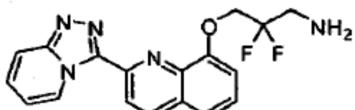
Ejemplo 39

3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimethylpropan-1-amina

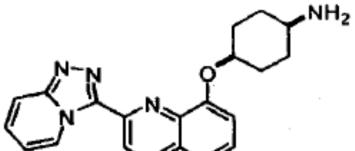
- 5 Etapa A: Preparación de 6-fluoro-2-metilquinolin-8-ol: Se disolvió 2-amino-5-fluorofenol (13,0 g, 102 mmoles) en 6N HCl (78 mL) y se calentó a reflujo. La disolución se trató con (E)-but-2-enal (8,8 mL, 107 mmoles) en partes de 1 mL durante 1 hora. La reacción se calentó a reflujo durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 8 con NH₄OH concentrado. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de una membrana de nilón (0,45 µm). El filtrado se separó y la acuosa se lavó con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar el producto como un aceite oscuro espeso (19 g). MS APCI (+) *m/z* 178,1 (M+1) detectado.
- 10 Etapa B: Preparación de 6-fluoro-2-metil-8-(triisopropilsiloxi)quinolina: Se disolvió 6-fluoro-2-metilquinolin-8-ol (19,0 g, 107 mmoles) en cloruro de metileno (300 mL) y se trató con 1H-imidazol (10,9 g, 160 mmoles) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (33,1 mL, 123 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se paró con NH₄Cl saturado y se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con NH₄Cl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar el producto deseado (35 g).
- 15 Etapa C: Preparación de 6-fluoro-8-(triisopropilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído: Se disolvió 6-fluoro-2-metil-8-(triisopropilsiloxi)quinolina (1,76 g, 5,29 mmoles) en dioxano (58 mL) y agua (0,49 mL). La reacción se trató con dióxido de selenio (0,76 g, 6,8 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 13 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de papel GF/F. Los sólidos filtrados se lavaron con Et₂O y todos los filtrados se concentraron en vacío. La mezcla cruda se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 1-5% Et₂O/hexanos para proporcionar el producto deseado (0,515 g).
- 20 Etapa D: Preparación de 6-fluoro-2-((2-piridin-2-il)hidrazono)metil-8-(triisopropilsiloxi)quinolina: Se combinaron 6-fluoro-8-(triisopropilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído (15,0 g, 43,2 mmoles) y 2-hidrazinilpiridina (4,71 g, 43,2 mmoles) en 100 mL de EtOH anhídrido y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de agitar toda la noche, el producto deseado se recogió por filtración (lavado con EtOH frío), proporcionando 6-fluoro-2-((2-piridin-2-il)hidrazono)metil-8-(triisopropilsiloxi)quinolina (14,0 g, 31,9 mmoles, rendimiento 74%) como un polvo amarillo-blanco.
- 25 Etapa E: Preparación de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(triisopropilsiloxi)quinolina: Se pesó 6-fluoro-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)-8-(triisopropilsiloxi)quinolina (10 g, 23 mmoles) en un matraz de 1 boca de fondo redondo de 1.000 mL, seguido de la adición de diacetato de yodo benceno (8,1 g, 25 mmoles) y 400 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo en el que la reacción se completó. La mezcla cruda se repartió con Na₂S₂O₃, se volvió a extraer con DCM y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* en columna (SP1 Biotage Horizon, elución con gradiente 1-15% MeOH/DCM), proporcionando el producto deseado (9,4 g, rendimiento 94%) como un polvo blanco.
- 30 Etapa F: Preparación de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(triisopropilsiloxi)quinolina: Se disolvió 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(triisopropilsiloxi)quinolina (5,00 g, 11,5 mmoles) en 250 mL de THF anhídrido, seguido de enfriamiento hasta 0°C y adición de TBAF (4,49 g, 17,2 mmoles). Después de 1 hora, la reacción se completó por TLC y la reacción cruda se repartió entre agua y acetato de etilo. El crudo resultante del procesamiento se filtró a través de papel de filtro estándar con lavado de acetato de etilo, proporcionando el producto deseado 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (2,8 g, 9,99 mmoles, rendimiento 87%) como un sólido blanco.
- 35 Etapa G: Preparación de: 3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimethylpropan-1-amina: El producto deseado se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 25 usando metanosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropilo en lugar de (cis)-3-fluoro-4-(metsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol en lugar de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. MS ESI (+) *m/z* 366 (M+1) detectado.

Ejemplo 404-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)piperidina-1-carboxamida

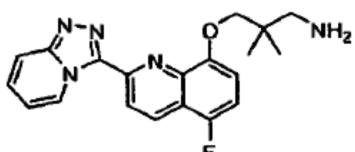
5 A una disolución de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-iloxy)quinolina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, 46 mg, 0,133 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadieron DIEA (116 μL , 0,67 mmoles), DMAP (2 mg, 0,01 mmoles) y TMS-isocianato (104 μL , 0,67 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se repartió entre NaHCO_3 saturado y CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna con elución en gradiente (CH_2Cl_2 a 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar el producto deseado (33 mg, 64%) como un vidrio incoloro. MS ESI (+) m/z 411,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) detectado.

Ejemplo 413-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2,2-difluoropropan-1-amina

20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2,2-difluoropropilo en lugar de yoduro de neopentilo. La desprotección de Boc se consiguió como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa B. MS ESI (+) m/z 356,2 ($\text{M}+1$) detectado.

Ejemplo 42

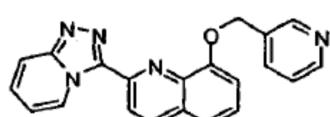
25 (cis)-4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)ciclohexanamina
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, usando (*trans*)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS ESI (+) m/z 360,5 ($\text{M}+1$) detectado.

Ejemplo 43

35 3-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)-2,2-dimethylpropan-1-amina

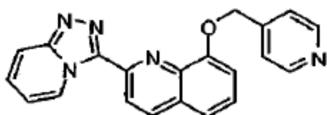
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 usando 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)quinolina (que se preparó a partir de 2-amino-4-fluorofenol en lugar de 2-amino-5-fluorofenol en la Etapa A) como un reemplazo de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)oxy)quinolina. MS ESI (+) m/z 366,2 ($\text{M}+1$) detectado.

40 **Ejemplo 44**

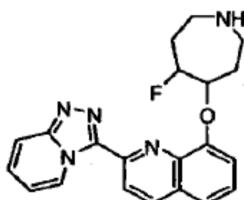


2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 3-(yodometil)piridina en lugar de yoduro de neopentilo y DMF en lugar de DMA. MS ESI (+) m/z 354,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 4510 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-ilmetoxi)quinolina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(bromometil)piridina en lugar de yoduro de neopentilo y DMF en lugar de DMA. MS ESI (+) m/z 354,1 (M+1) detectado.

15 **Ejemplo 46**2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

20 Etapa A: Preparación de 4-ethyl 4-fluoro-5-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: Se suspendió NaH (2,66 g, 105 mmoles) en THF (300 mL) y se enfrió hasta 0°C y se añadió 4-ethyl 5-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (30 g, 105 moles) como disolución de THF (550 mL) usando un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se diluyó con DMF (200 mL). Se añadió Selectfluor (41,0 g, 116 mmoles) como una disolución de DMF (200 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar el THF y se diluyó con 1N KHSO₄ (300 mL), agua (300 mL) y EtOAc (750 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 250 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (200 mL) y esta capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (1 kg, 20 a 40% EtOAc/hexanos) para proporcionar 23,6 g (74%) del producto como un aceite incoloro.

25 Etapa B: Preparación de 4-fluoro-5-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: A un matraz de 500 mL que contenía el producto de la Etapa A (23,5 g, 77,5 mmoles) se añadió DMSO (160 mL) seguido de H₂O (6,98 mL, 387 mmoles) y LiCl (16,4 g, 387 mmoles). La mezcla se calentó hasta 125°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla oscura resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado:agua (1:1, 3 x 250 mL). La fase acuosa combinada se lavó con EtOAc (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (10 a 30% EtOAc/hexanos) para proporcionar 10,0 g (56%) del producto deseado como un aceite dorado claro.

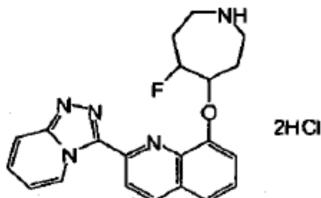
30 Etapa C: Preparación de 4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: A un matraz de 50 mL que contenía el producto de la Etapa B (1,0 g, 4,32 mmoles) se añadió MeOH (20 mL) y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió cuidadosamente NaBH₄ (0,409 g, 10,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3,0 horas. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se recogió en EtOAc (50 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL) seguido de agua (20 mL). Las capas se mezclaron y separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 10% a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,980 g (97%) del producto como un aceite incoloro espeso que solidificó a un sólido blanco mientras permanecía toda la noche. El producto contenía una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

40 Etapa D: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando el producto de la Etapa C en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y sustituyendo THF:Tolueno (1:1) por THF. MS ESI (+) m/z 478,1 (M+1) detectado.

45 Etapa E: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: A una disolución de

5 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,157 g, 0,329 mmoles) en CHCl₃ (3,2 mL) se añadió HCl (3,29 mL, 13,2 mmoles, 4,0 M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se filtró directamente. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ (5 mL) y Et₂O (5 mL) y se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. La sal se purificó directamente por cromatografía en columna (10% MeOH/CH₂Cl₂ con 1% NH₃) para proporcionar el producto amina libre como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 378,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 47

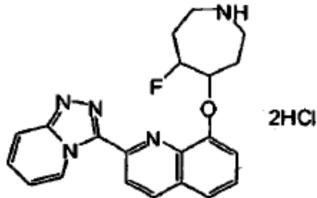


10 Estereoisómero #1 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

15 Etapa A: Preparación del Estereoisómero #1 de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El material racémico del Ejemplo 46 (Etapa D) se purificó por HPLC Quiral OJ-H 85% MeOH/15% EtOH, para proporcionar el primer pico de elución como un único estereoisómero (99% ee, 99% de), designado estereoisómero #1.

20 Etapa B: Preparación del Estereoisómero #1 del dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: A un matraz de 10 mL que contenía el producto de la Etapa A (0,138 g, 0,289 mmoles) se añadió CHCl₃ (3,0 mL). A esta disolución agitada se añadió HCl (2,89 mL, 11,6 mmoles, en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 horas y se filtró directamente y se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O y se secó cuidadosamente en vacío. Esto proporcionó 0,120 g (92%) del producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 378,1 (M+1) detectado.

25 **Ejemplo 48**

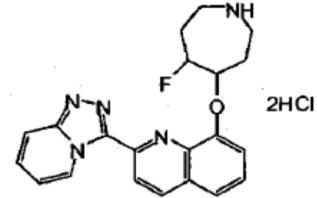


Estereoisómero #2 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

30 Etapa A: Preparación del Estereoisómero #2 de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El material racémico del Ejemplo 46 (Etapa D) se purificó por HPLC Quiral OJ-H 85% MeOH/15% EtOH, para proporcionar el segundo pico de elución como un único estereoisómero (99% ee, 99% de), designado como estereoisómero #2.

35 Etapa B: Preparación del Estereoisómero #2 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: La desprotección se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 47, etapa B. MS ESI (+) *m/z* 378,1 (M+1) detectado. Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D = -66^0$ (c= 0,5, MeOH).

Ejemplo 49



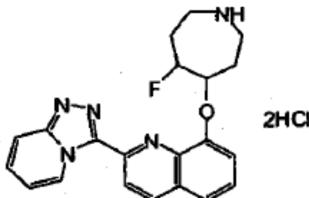
40 Estereoisómero #3 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

45 Etapa A: Preparación del Estereoisómero #3 de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El material racémico del Ejemplo 46 (Etapa D) se purificó por HPLC Quiral OJ-H 85% MeOH/15% EtOH, para proporcionar el tercer pico de elución como un único estereoisómero (99% ee, 99% de),

designado como Estereoisómero #3.

5 Etapa B: Preparación del Estereoisómero #3 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: La desprotección se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 47, etapa B. MS ESI (+) m/z 378,1 (M+1) detectado. Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D = -71^0$ ($c = 0,95$, MeOH).

Ejemplo 50

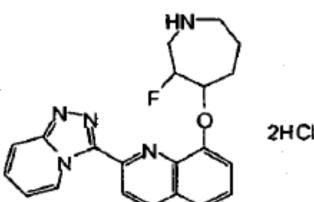


10 Estereoisómero #4 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

15 Etapa A: Preparación del Estereoisómero #4 de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El material racémico del Ejemplo 46 (Etapa D) se purificó por HPLC Quiral OJ-H 85% MeOH/15% EtOH, para proporcionar el cuarto pico de elución como un único estereoisómero (99% ee, 60% de), designado como estereoisómero #4.

20 Etapa B: Preparación del Estereoisómero #4 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: La desprotección se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 47, etapa B. MS ESI (+) m/z 378,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 51



25 Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

30 Etapa A: Preparación de 4-ethyl 6-fluoro-5-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo: Una disolución de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 92,1 mmoles) en 1:1 (CH_2Cl_2 :Et₂O, 250 mL) se enfrió a -60°C usando un baño IPA/nieve carbónica. En un matraz separado se añadió BF_3 -Eterato (12,8 mL, 101 mmoles) y Et₂O (40 mL) que se enfrió hasta 0°C y se añadió 2-diazoacetato de etilo (12,6 mL, 120 mmoles). Esta mezcla se añadió a la disolución de oxopiperidina y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1N KHSO_4 , seguido de salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó el producto como un aceite amarillo, espeso (26 g).

35 Etapa B: Preparación de 3-fluoro-4-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El producto de la Etapa A se disolvió en DMSO (200 mL) y H_2O (8,29 g, 460 mmoles) seguido de la adición de LiCl (19,5 g, 460 mmoles). La disolución se calentó hasta 125°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (2,5 L) y agua:salmuera (1:1, 2,0 L). La mezcla se filtró a través de carbón activado sobre Celite, que se lavó con EtOAc, formando capas visibles. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (10 a 80% EtOAc/hexanos) proporcionando 4,5 g (21%) del producto como un aceite naranja claro espeso.

45 Etapa C: Preparación de 3-fluoro-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución del producto de la Etapa B (0,300 g, 1,30 mmoles) en MeOH (6 mL) a 0°C, se le añadió NaBH_4 (0,123 g, 3,24 mmoles) de una vez y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5,0 horas. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en EtOAc (20 mL) y una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y agua (5 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 12% a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,130 g (43%) del isómero principal como un aceite incoloro que solidificó toda la noche a un sólido blanco.

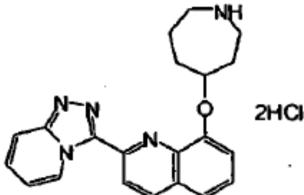
50 Etapa D: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-

butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 3-fluoro-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A, sustituyendo THF:Tolueno (1:1) por THF y usando DIAD en lugar de DEAD.

- 5 Etapa E: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: A una disolución del producto de la Etapa D (0,10 g, 0,21 mmoles) en CHCl_3 (2,1 mL) se añadió HCl (2,1 mL, 8,4 mmoles, 4,0M en 1,4-Dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 horas. La suspensión blanquecina resultante se filtró directamente y el sólido se lavó con Et_2O y se secó en vacío. Esto proporcionó 0,089 g (88%) del producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 378,1 ($M+1$) detectado.

10

Ejemplo 52



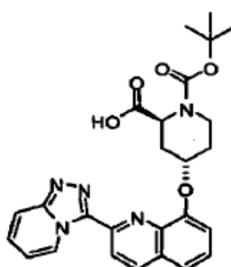
Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-iloxi)quinolina

- 15 Etapa A: Preparación de 4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una disolución de 4-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 2,81 mmoles), en MeOH (11 mL), se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH_4 (0,266 g, 7,03 mmoles) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente a la que la reacción se agitó toda la noche. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se recogió en EtOAc (20 mL) y disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se aisló como un aceite incoloro espeso que solidificó toda la noche a un sólido blanco.

- 20 Etapa B: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y sustituyendo THF:Tolueno (1:1) por THF y usando DIAD en lugar de DEAD.

- 25 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-iloxi)quinolina: A una disolución del producto de la Etapa B (0,40 g, 0,870 mmoles) en CHCl_3 (9 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno (7,62 mL, 30,5 mmoles, 4,0 M en dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido amarillo resultante se quitó por filtración directa y el sólido se lavó con Et_2O y se secó en vacío para proporcionar 0,296 g (72%) del producto deseado como un sólido amarillo. MS ESI (+) m/z 360,1 ($M+1$) detectado.

30 35 **Ejemplo 53**



Ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico

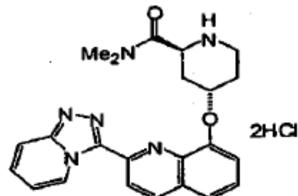
- 40 Etapa A: Preparación de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando (2S,4R)-4-hidroxi-1,2-piperidinadicarboxilato de di-*terc*-butilo (preparado como se describe en *J. Org. Chem.* 2004, 69, 130) en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y usando DIAD en lugar de DEAD.

- 45 Etapa B: Preparación de ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-piperidina-2-carboxílico: Una disolución del producto de la Etapa A (1,3 g, 2,38 mmoles) en TFA (6,42 mL, 83,4 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas momento en el cual la reacción se completó por HPLC. El TFA se co-evaporó con hexanos y el residuo se trituró con Et_2O y se filtró. El sólido se lavó con Et_2O y se secó en vacío y se aplicó directamente en la etapa siguiente.

50

Etapa C: Preparación de ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico: El producto de la Etapa B se disolvió en THF (7 mL) y H₂O (3 mL) y se trató con NaOH (1,59 mL, 4,77 mmoles, 3,0 M acuoso). Se añadió Boc₂O (0,780 g, 3,57 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El THF se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y Et₂O (10 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). La fase acuosa se ajustó a pH= 2 con 1N KHSO₄. La mezcla ácida se extrajo con EtOAc (75 mL y 3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,06 g (70% puro, rendimiento 63%) del producto. MS ESI (+) *m/z* 489,9 (M) detectado.

10 Ejemplo 54

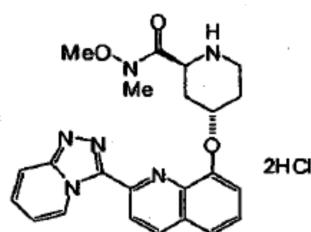


Dihidrocloruro de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N-dimethylpiperidina-2-carboxamida

15 Etapa A: Preparación de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-(dimetilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se mezclaron ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Ejemplo 53; 0,100 g, 0,204 mmoles), EDCI (0,0548 g, 0,286 mmoles) y HOBT (0,0373 g, 0,276 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (0,0712 mL, 0,511 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió dimetilamina (0,153 mL, 0,306 mmoles, 2,0M en THF) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5,0 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con 1N KHSO₄ (2 x 10 mL), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (1 a 5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 0,080 g (75%) del producto deseado.

25 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N-dimethylpiperidina-2-carboxamida: Al producto de la Etapa A (0,080 g, 0,155 mmoles) se añadió cloroformo (1,6 mL). A la disolución resultante se añadió cloruro de hidrógeno (0,387 mL, 1,55 mmoles, 4,0 M en 1,4-dioxano) causando que la disolución se volviera amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de hidrógeno adicional (0,387 mL, 1,55 mmoles, 4,0 M en 1,4-dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla se diluyó con éter dietílico (5 mL) y se filtró. El producto se lavó con Et₂O y se secó en vacío para proporcionar 0,068 g (86%) del producto deseado como un sólido amarillo. MS ESI (+) *m/z* 417,1 (M+1) detectado.

30 35 Ejemplo 55



Dihidrocloruro de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-metoxi-N-methylpiperidina-2-carboxamida

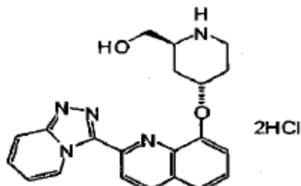
40 Etapa A: Preparación de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-(metoxi(metil)carbamoyl)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se mezclaron ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Ejemplo 53; 0,100 g, 0,204 mmoles), EDCI (0,0548 g, 0,286 mmoles) y HOBT (0,0359 g, 0,266 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (0,0712 mL, 0,511 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió dimetil hidroxilamina HCl (0,0299 g, 0,306 mmoles) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con 1N KHSO₄ (2 x 10 mL) seguido de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (1 a 5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 0,076 g (70%) del producto como una espuma blanca.

45 50 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-metoxi-N-

metilpiperidina-2-carboxamida: Al producto de la Etapa A (0,032 g, 0,0601 mmoles) se añadió CHCl₃ (0,600 mL) y HCl (0,451 mL, 1,80 mmoles, 4,0M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas, se diluyó con Et₂O (5 mL) y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O y se secó en vacío. Esto proporcionó 0,026 g (82%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. MS ESI (+) *m/z* 433,1 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 56

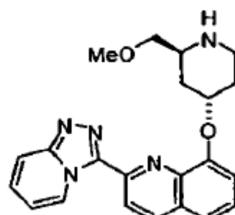


Dihidrocloruro de ((2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-il)metanol

10 Etapa A: Preparación de (2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió ácido (2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Ejemplo 53; 0,250 g, 0,511 mmoles) en THF (5,0 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió BH₃-SMe₂ (0,242 mL, 2,55 mmoles) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 27 horas. La reacción se interrumpió con MeOH (2 mL) y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (30 mL), agua (5 mL) y una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la fase acuosa se lavó una vez con CH₂Cl₂ (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Durante la concentración se formó un precipitado que se suspendió en MeOH, se aisló por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar 0,119 g (49%) del producto deseado como un sólido amarillo claro.

15 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de ((2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-il)metanol: El producto de la Etapa A (0,017 g, 0,036 mmoles) se disolvió en CHCl₃ (1,0 mL). Se añadió HCl (0,27 mL, 1,1 mmoles, 4,0M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se diluyó con Et₂O (10 mL) y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con Et₂O y se secó en vacío para proporcionar 0,0098 g (55%) del producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 376,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 57



2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((2S,4S)-2-(metoximetil)piperidin-4-iloxi)quinolina

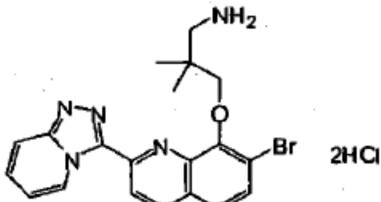
30 Etapa A: Preparación de (2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se agitó el ácido (2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Ejemplo 53; 0,250 g, 0,511 mmoles) y THF (5,0 mL) durante 10 minutos (hasta que se completó la disolución) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió BH₃-SMe₂ (0,242 mL, 2,55 mmoles) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y durante 48 horas. La reacción se paró cuidadosamente con MeOH (1 mL) y se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 mL), agua (5 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en 25% CH₂Cl₂/Et₂O y se filtró para proporcionar 0,140 g (57%) del producto deseado como un sólido amarillo.

35 Etapa B: Preparación de (2S,4S)-4-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: El producto de la Etapa A (0,150 g, 0,315 mmoles) se disolvió en DMF seco (2,1 mL) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaH (0,0159 g, 0,631 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El color de la reacción pasó de amarillo a rojo/marrón oscuro. Se añadió MeI (0,197 mL, 3,15 mmoles) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,0 horas durante las cuales el color de la reacción palideció. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

40 El producto crudo se pasó a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar el producto crudo amarillo (0,280 g), que se suspendió en 1:1 Et₂O:hexanos y se filtró para proporcionar 0,075 g (48%) del producto como un sólido amarillo claro.

Etapa C: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((2S,4S)-2-(metoximetil)piperidin-4-iloxi)quinolina: El producto de la Etapa B (0,070 g, 0,14 mmoles) se disolvió en CHCl_3 (1,4 mL). Se añadió HCl (1,4 mL, 5,7 mmoles, 4,0M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 horas. La mezcla se filtró directamente y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 seguido de Et_2O y se secó. El sólido crudo se purificó por TLC preparativa (1 mm, 8% 5 MeOH/DCM con 1% NH_3). Esto proporcionó 0,031 g (56%) del producto como un sólido naranja claro. MS ESI (+) m/z 390,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 58

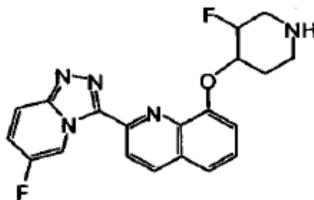


- 10 Etapa A: Preparación de 7-bromo-2-metilquinolin-8-ol: A un matraz de 250 mL se añadió tolueno (150 mL) y $t\text{-BuNH}_2$ (7,26 mL, 69,1 mmoles). La disolución se enfrió hasta -25°C y se añadió bromo (1,95 mL, 38,0 mmoles). La disolución se enfrió hasta -78°C y se añadió 2-metilquinolin-8-ol (5,5 g, 34,6 mmoles) como una disolución de CH_2Cl_2 (15 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se lavó con agua (50 mL) y se trató con 3,0 M NaOH acuoso (250 mL). Esto proporcionó cantidades copiosas de precipitado, que se disolvieron después de añadir aproximadamente 600 mL de agua. Las capas se mezclaron y se separaron. El extracto alcalino se acidificó cuidadosamente con HCl concentrado (~50 mL). La disolución se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 200 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se descubrió que el lavado de agua original contenía una cantidad significativa de producto, de manera que se añadieron 10 mL de 1M HCl y la disolución ácida se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 75 mL) y estas capas también se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Las fases orgánicas se combinaron para proporcionar 5,01 g (60%) del producto deseado como un sólido rojo/marrón.
- 15 Etapa B: Preparación de 7-bromo-8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-metilquinolina: Al producto de la Etapa A (3,0 g, 12,6 mmoles) se le añadió imidazol (1,89 g, 27,7 mmoles) y CH_2Cl_2 (40 mL). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió de una vez *terc*-butilclorodimetilsilano (2,09 g, 13,9 mmoles). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó toda la noche. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (25 mL) y CH_2Cl_2 (40 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (2 a 20% CH_2Cl_2 /hexanos) para proporcionar 3,36 g (76%) del producto deseado como un sólido blanco.
- 20 Etapa C: Preparación de 7-bromo-8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído: Una suspensión de sólidos de SeO_2 (0,869 g, 7,83 mmoles) y 1,4-dioxano (20 mL) se calentó hasta 80°C y se añadió el producto de la Etapa B (2,3 g, 6,53 mmoles) como una disolución en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 32 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de papel de filtro GF/F. El sólido residual se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró y se purificó pasándolo a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 50% CH_2Cl_2 /hex para proporcionar 2,14 g (89%) del producto como un sólido amarillo/naranja.
- 25 Etapa D: Preparación de 7-bromo-8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina: Al producto de la Etapa C (2,95 g, 8,05 mmoles) se añadió EtOH (30 mL, anhídrico). A esta disolución se añadió 2-hidrazinilpiridina (0,967 g, 8,86 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se aisló por filtración en vacío, se lavó con EtOH frío y se secó en vacío para proporcionar 2,98 g (73%) del producto.
- 30 Etapa E: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromo-8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina: Al producto de la Etapa D (2,95 g, 6,45 mmoles) se le añadió CH_2Cl_2 (60 mL). Se añadió diacetato de yodobenceno (2,28 g, 7,09 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró y el producto se purificó directamente por cromatografía en columna (1 a 8% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 2,87 g (88%) del producto.
- 35 Etapa F: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromoquinolin-8-ol: Al producto de la Etapa E (2,8 g, 6,15 mmoles) se añadió THF (60 mL). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,33 g, 7,38 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (75 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La mezcla cruda se trituró con MeOH y se filtró. El sólido se lavó con Et_2O para proporcionar 0,730 g (35%) del producto.

Etapa G: Preparación de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromoquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. El producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa H: Preparación de dihidrocloruro de 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromoquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina: Al producto de la Etapa G (0,115 g, 0,143 mmoles, aislado como una mezcla con óxido de trifenilfosfina) se añadió CHCl₃ (1,5 mL). A esta disolución se añadió HCl (1,43 mL, 5,72 mmoles, 4,0M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (2 mL) y se filtró directamente y el sólido resultante se lavó con CH₂Cl₂ (5 mL) y con Et₂O. El sólido se secó para proporcionar 0,059 g (81%) del producto deseado como la sal di-HCl sin óxido de trifenilfosfina y como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 426,1 (M+H) detectado.

15 **Ejemplo 59**



2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

20 Etapa A: Preparación de 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina: Se combinó 2-cloro-5-fluoropiridina (5,00 g, 38,01 mmoles) con hidrazina monohidrato (15 mL, 303,0 mmoles) en un reactor recubierto de Teflon®. La reacción se purgó con gas argón y se selló, y se calentó hasta 200°C toda la noche. Después de calentar toda la noche, la mezcla de reacción se evaporó hasta sólidos bajo presión reducida y se disolvió en agua que contenía NaHCO₃. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo 4 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta residuo bajo presión reducida, seguido de purificación por cromatografía *flash* en columna eluyendo con 5% MeOH 0,5% NH₄OH en DCM para proporcionar la deseada 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina (1,50 g, rendimiento 31%). MS APCI (+) *m/z* 128,0 (M+1) detectado.

30 Etapa B: Preparación de 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído: Una disolución de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehído (10,00 g, 57,75 mmoles) e imidazol (8,649 g, 127,0 mmoles) en DCM (290 mL, 57,75 mmoles) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió TBDMS-Cl (9,574 g, 63,52 mmoles) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la reacción se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM, los orgánicos se combinaron, seguido de lavados con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta residuo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna, eluyendo con 25% EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto (12,2 g, rendimiento 74%). MS APCI (+) *m/z* 288,1 (M+1) detectado.

40 Etapa C: Preparación de 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-(6-fluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Se combinaron 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído (1,39 g, 4,83 mmoles) y 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina (1,28 g, 6,04 mmoles) en DCM (12,1 mL, 4,83 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C seguido de la adición de diacetato de yodobenceno (IBD; 1,87 g, 5,80 mmoles). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió IBD adicional (0,8 equivalentes, 4,64 mmoles) y se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante un total de 48 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, diluyendo con agua y DCM. La fase orgánica se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado, seguido de re-extracción de la fase acuosa 2 veces con DCM. Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta residuo bajo presión reducida, seguido de purificación por cromatografía *flash* en columna para proporcionar el producto (1,08 g, rendimiento 57%). MS APCI (+) *m/z* 395,3 (M+1) detectado.

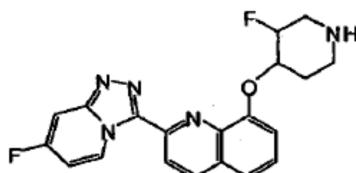
50 Etapa D: Preparación de 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Una disolución de 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-(6-fluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (560 mg, 1,4195 mmoles) en THF (10,13 mL, 1,267 mmoles) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió TBAF (1M en THF, 2,122 mL, 2,129 mmoles) con jeringa y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió agua, seguido de disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, diluyendo con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía *flash* en columna eluyendo con 10-15% MeOH 1% NH₄OH en EtOAc para proporcionar el producto como una película amarilla (35 mg, rendimiento 9%). MS APCI (+) *m/z* 281,2 (M+1) detectado.

Etapa E: Preparación de (*cis*)-3-fluoro-4-(2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (24 mg, 0,0807 mmoles), 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (23,8 mg, 0,0850 mmoles) y Cs₂CO₃ (55,4 mg, 0,170 mmoles) en DMA (425 μ L, 0,0850 mmoles) se calentó hasta 90°C durante 16 horas. La mezcla se

5 transfirió a un embudo de separación y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta residuo bajo presión reducida para proporcionar el producto sin purificación adicional (33 mg, rendimiento 81%). MS APCI (+) *m/z* 481,9 (M+1) detectado.

10 Etapa F: Preparación de 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Se disolvió (*cis*)-3-fluoro-4-(2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (33 mg, 0,069 mmoles) en 2 mL de DCM a temperatura ambiente. Se añadió TFA (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora. La reacción se evaporó bajo presión reducida y se purificó por TLC preparativa eluyendo con una mezcla 1:10 de (0,5% NH₄OH en MeOH):DCM para proporcionar el producto (4,5 mg, rendimiento 17%). MS APCI (+) *m/z* 382,1 (M+1) detectado.

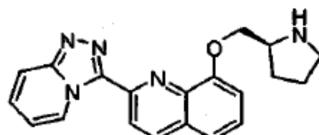
Ejemplo 60



20 (S)-2-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 59 usando 4-fluoro-2-hidrazinilpiridina (como se prepara en: *JOC*, 2005, 70: 2494) en lugar de 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina. MS ESI (+) *m/z* 382,2 (M+1) detectado.

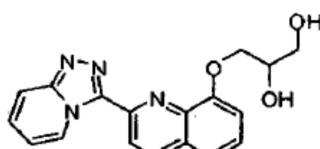
Ejemplo 61



(S)-2-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina

30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 25 usando (S)-2-((metilsulfoniloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*cis*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La desprotección de Boc se consiguió como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa B. MS ESI (+) *m/z* 346,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 62

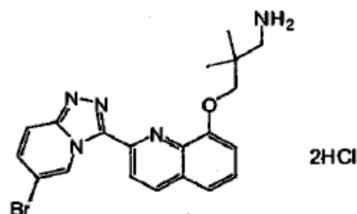


35

3-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol propano-1,2-diol

40 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa A, usando (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La desprotección de cetal se consiguió como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa B, usando HCl acuoso en lugar de TFA/DCM. MS ESI (+) *m/z* 337,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 63



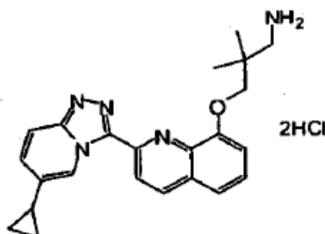
Dihidrocloruro de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina

5 Etapa A: Preparación de 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(terc-butildimetilsiloxi)-quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapas A-C, usando 5-bromo-2-hidrazinilpiridina en lugar de 2-hidrazinilpiridina.

10 Etapa B: Preparación de 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, usando 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(terc-butildimetilsiloxi)-quinolina en lugar de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(terc-butildimetilsiloxi).

15 Etapa C: Preparación de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa A, usando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol.

20 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina: A una disolución de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo (0,108 g, 0,205 mmoles) en 2 mL de diclorometano se añadió TFA sin disolvente (0,395 mL, 5,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se concentró. El residuo se concentró dos veces de diclorometano/hexanos para proporcionar sólidos, que se secaron en vacío. Los sólidos se disolvieron en varias gotas de metanol y diclorometano mínimo y esta disolución se añadió a una disolución agitada vigorosamente de 20 mL de éter y 1,5 mL de 2M HCl/éter, causando la precipitación. Los sólidos se agitaron 5 minutos y se aislaron por filtración a través de un embudo de vidrio fritado medio empujando el disolvente a través del embudo con presión de nitrógeno, se lavó dos veces con éter, dos veces con 1:1 diclorometano:éter, dos veces con éter y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 0,0841 mmoles, rendimiento 41,0%) como un polvo amarillo claro. MS APCI (+) *m/z* 426/428 (M+1) (isótopo Br) detectado.

Ejemplo 64Dihidrocloruro de 3-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina

35 Etapa A: Preparación de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Se combinaron 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolina (0,500 g, 1,10 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,123 g, 1,43 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,012 g, 0,0549 mmoles), P(Cy)₃ (0,031 g, 0,110 mmoles) y K₃PO₄ (0,699 g, 3,29 mmoles) con 5,5 mL de tolueno y 0,55 mL de H₂O (ambos desgaseados con nitrógeno 30 minutos antes del uso). La mezcla se sonó y se puso en un bloque de reacción a 100°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con tolueno, se filtró en vacío a través de Celite comprimida, se lavó con tolueno y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó en sílice (5% a 60% acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,159 g, 0,382 mmoles, rendimiento 34,8%) como una espuma marrón.

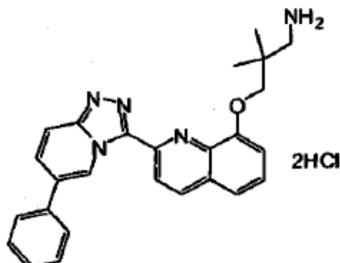
45 Etapa B: Preparación de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: A una disolución a 0°C de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (0,159 g, 0,382 mmoles) en 4 mL de THF se añadió hidrato de TBAF sólido (0,150 g, 0,573 mmoles), causando que la mezcla de reacción se volviera turbia. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente después de 5 minutos y se agitó 17 horas, después de lo cual se diluyó con NH₄Cl saturado y agua, causando que se formen sólidos. Los sólidos se aislaron por filtración en vacío a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó al aire en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,072 g, 0,238 mmoles, rendimiento 62,4%) como un polvo rosa claro.

55 Etapa C: Preparación de 3-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa A, usando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol.

Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de 3-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 63, Etapa D, usando 3-(2-(6-ciclopropil-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil-carbamato de *terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 388 (M+1) detectado.

5 **Ejemplo 65**

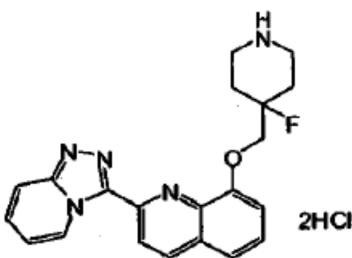


Dihidrocloruro de 2,2-dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina

- 10 Etapa A: Preparación de 2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Se combinaron 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)quinolina (0,500 g, 1,10 mmoles), ácido fenilborónico (0,167 g, 1,37 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,0634 g, 0,0549 mmoles) y 2M Na₂CO₃ acuoso (2,74 mL, 5,49 mmoles) (desgaseado con nitrógeno 30 minutos antes del uso) con 7 mL de dioxano (desgaseado con nitrógeno 30 minutos antes del uso), se sonicó y se calentó hasta 110°C en un bloque de reacción durante 18 horas, durante las cuales la reacción se secó. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DMF y la suspensión se filtró en vacío a través de Celite comprimido, se lavó con DMF y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó en gel de sílice (gradiente 1-20% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,138 g, 0,408 mmoles, rendimiento 37,1%) como un sólido marrón.
- 15 Etapa B: Preparación de 2,2-dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 9, Etapa A, usando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-ol.
- 20 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 2,2-dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 63, Etapa D, usando 2,2-dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil-carbamato de *terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 424 (M+1) detectado.
- 25 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de 2-(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridina-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina 2HCl: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66, Etapa B, usando 2-(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridina-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina en lugar de 2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-ol. MS APCI (+) *m/z* 424 (M+1) detectado.

30

Ejemplo 66



Dihidrocloruro de 2-(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

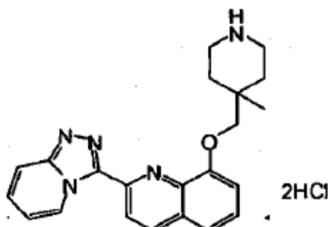
- 35 Etapa A: Preparación de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución a 0°C de 4-etyl 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 10,90 mmoles) en 55 mL de THF se añadió 1M hidruro de litio aluminio en THF (21,79 mL, 21,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3,5 horas, después de lo cual se paró cuidadosamente por la adición de 1:1 Na₂SO₄·10H₂O:Celite, se diluyó con THF, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La suspensión de sólidos se filtró en vacío a través de papel GF/F en un embudo Buchner, se lavó con THF y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (2,69 g) como un aceite incoloro claro, que se usó sin purificación adicional.
- 40 Etapa B: Preparación de 4-fluoro-4-((metsulfoniloxi)methyl)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución a 0°C de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,60 g, 11,1 mmoles) y trietilamina (2,33 mL, 16,7 mmoles) en 55 mL de diclorometano se añadió cloruro de metanossulfonilo sin disolvente (0,949 mL, 12,3 mmoles) gota a gota con una jeringa. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado, la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó

en gel de sílice (4:1 hexanos:acetato de etilo a 1:1 hexanos:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento 92,2%) como un polvo blanco.

5 Etapa C: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de yoduro de neopentilo. MS APCI (+) *m/z* 478 (M+1) detectado.

10 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 63, Etapa D, usando 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil-carbamato de *terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 378 (M+1) detectado.

Ejemplo 67

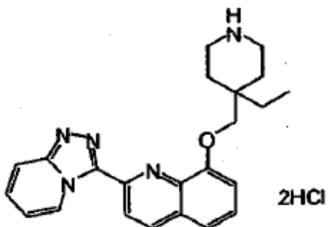


15 Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina

20 Etapa A: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 66, Etapas A-C, usando 4-etyl 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo en lugar de 4-etyl 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 474 (M+1) detectado.

25 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina: Preparado según el método del Ejemplo 63, Etapa D, usando 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil-carbamato de *terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 374 (M+1) detectado.

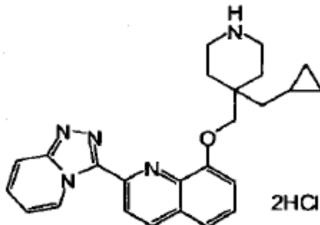
Ejemplo 68



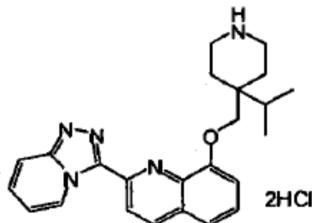
30 Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-ethylpiperidin-4-il)metoxi)quinolina

35 Etapa A: Preparación de 4-etyl 4-ethylpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo: A una disolución a 0°C de piperidina-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 14,0 mmoles) en 35 mL de THF se añadió 1M LHMDS en THF (27,9 mL, 27,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos y se añadió lentamente yodoetano sin disolvente (3,91 mL, 48,9 mmoles) con jeringa. La mezcla de reacción se agitó 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 18 horas. Se añadió NH₄Cl saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó en gel de sílice eluyendo con 10:1 hexanos:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,843 g, 3,11 mmoles, rendimiento 22,2%) como un aceite transparente incoloro.

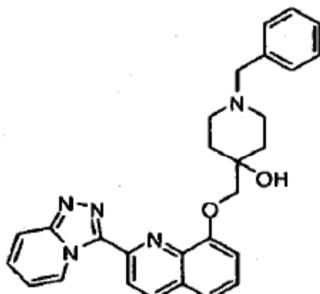
40 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-ethylpiperidin-4-il)metoxi)quinolina: Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 66 usando 4-etyl 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo en lugar de 4-etyl 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 388 (M+1) detectado.

Ejemplo 69Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metoxi)quinolina

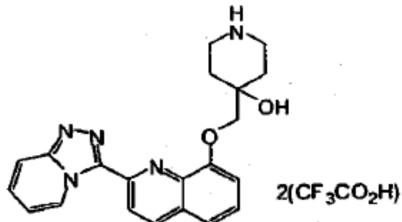
5 Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 68 usando (bromometil)ciclopropano en lugar de yodoetano. MS APCI (+) m/z 414 (M+1) detectado.

Ejemplo 70Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina

10 15 Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 68 usando 2-yodopropano en lugar de yodoetano. MS APCI (+) m/z 402 (M+1) detectado.

Ejemplo 7120 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)metil)-1-bencilpiperidin-4-ol

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano en lugar de yoduro de neopentilo. MS APCI (+) m/z 466 (M+1) detectado.

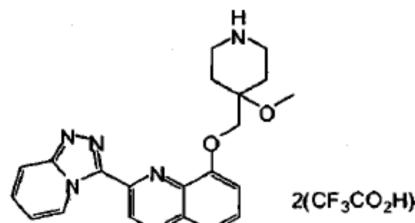
Ejemplo 72Bis(trifluoroacetato) de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)metil)piperidin-4-ol

30 Etapa A: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de yoduro de neopentilo.

Etapa B: Preparación de bis(trifluoroacetato) de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)metil)piperidin-4-

ol: A una disolución de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,006 g, 0,013 mmoles) en 0,15 mL de diclorometano se añadió TFA sin disolvente (0,029 mL, 0,037 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y la disolución resultante se añadió gota a gota a éter agitado vigorosamente, causando la precipitación. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración a través de un disco de filtro de nilón de 0,2 micrómetros, se lavó con éter y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,005 g, rendimiento 65,7%) como un polvo amarillo claro. MS APCI (+) *m/z* 376 (M+1) detectado.

5 **Ejemplo 73**

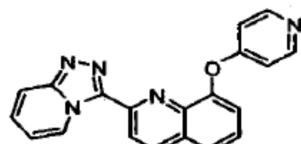


Bis(trifluoroacetato) de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)quinolina

15 Etapa A: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una suspensión a 0°C de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,033 g, 0,069 mmoles) en 2 mL de DMF se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,0117 g, 0,486 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 2 horas. Se añadió yodometano sin disolvente (0,035 mL, 0,56 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo con diclorometano. 20 Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por TLC preparativa (placa de 0,5 mm, 9:1 diclorometano:metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 47,1%) como un residuo amarillo.

25 Etapa B: Preparación de bis(trifluoroacetato) de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)quinolina: Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 72, Etapa B, usando 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-metil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS APCI (+) *m/z* 390 (M+1) detectado.

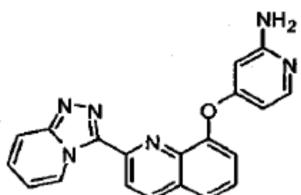
30 **Ejemplo 74**



2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-iloxi)quinolina

35 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando hidrocloruro de 4-fluoropiridina (que se convirtió en la base libre *in situ* con diisopropiletilamina) en lugar de yoduro de neopentilo. MS APCI (+) *m/z* 340 (M+1) detectado.

Ejemplo 75



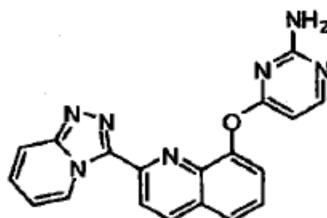
40 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piridin-2-amina

45 Etapa A: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-cloropiridin-4-iloxi)quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 2-cloro-4-nitropiridina en lugar de yoduro de neopentilo. MS APCI (+) *m/z* 374 (M+1) detectado.

Etapa B: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piridin-2-amina: A una disolución de 2-

([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-cloropiridin-4-iloxi)quinolina (0,105 g, 0,281 mmoles) en 71 mL de THF (desgaseado con nitrógeno 30 minutos antes del uso) se añadió secuencialmente XPHOS (0,0107 g, 0,0225 mmoles), Pd₂dba₃ (0,0103 g, 0,0112 mmoles) y 1M LHMDS en THF (0,590 mL, 0,590 mmoles) con jeringa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió 1M HCl acuoso (1,40 mL, 1,40 mmoles), causando que se formen sólidos lechosos. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos, se diluyó con agua y diclorometano y la capa acuosa se lavó con diclorometano. La capa acuosa se basificó con 1M NaOH (pH>10) y la mezcla lechosa se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por TLC preparativa (9:1 cloroformo:6% NH₄OH en metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 0,0762 mmoles, rendimiento 27,1%) como un polvo amarillo/naranja. MS APCI (+) *m/z* 355 (M+1) detectado.

5 **Ejemplo 76**

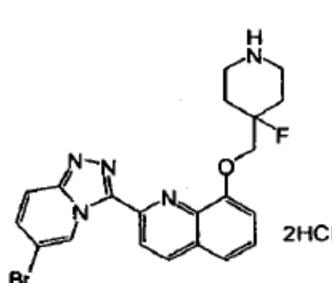


15 4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amine

Etapa A: Preparación de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 23 usando 2,4-dicloropirimidina en lugar de yoduro de neopentilo. MS APCI (+) *m/z* 375 (M+1) detectado.

20 Etapa B: Preparación de 4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 75, Etapa B, usando 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina en lugar de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina. MS APCI (+) *m/z* 356 (M+1) detectado.

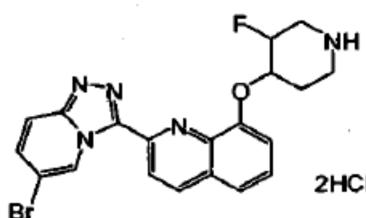
25 **Ejemplo 77**



30 Dihidrocloruro de 2-(6-bromo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

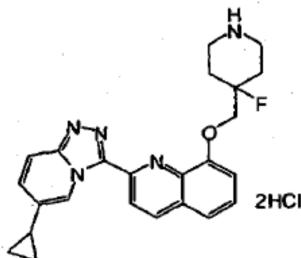
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando 2-(6-bromo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C. MS APCI (+) *m/z* 456/458 (M+1) (isótopo Br) detectado.

35 **Ejemplo 78**

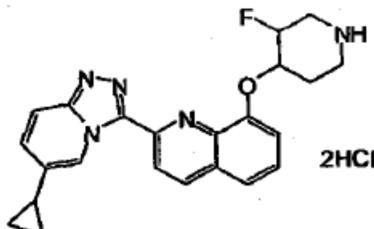


40 Dihidrocloruro de 2-(6-bromo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

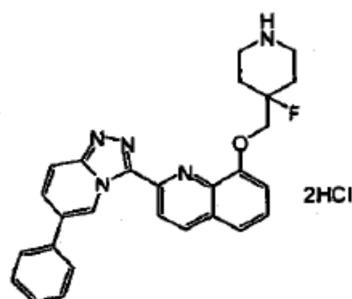
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando (trans)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(6-bromo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C. MS APCI (+) *m/z* 442/444 (M+1) (isótopo Br) detectado.

Ejemplo 795 Dihidrocloruro de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

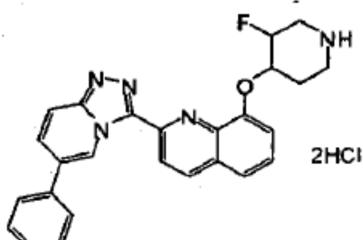
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. MS APCI (+) m/z 418 (M+1) detectado.

10 **Ejemplo 80**Dihidrocloruro de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol y (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa C. MS APCI (+) m/z 404 (M+1) detectado.

20 **Ejemplo 81**Dihidrocloruro de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

25 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando 2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C. MS APCI (+) m/z 454 (M+1) detectado.

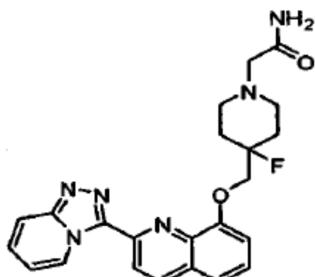
Ejemplo 82

30

Dihidrocloruro de 8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 66 usando 2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol y (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa C. MS APCI (+) m/z 440 (M+1) detectado.

Ejemplo 83

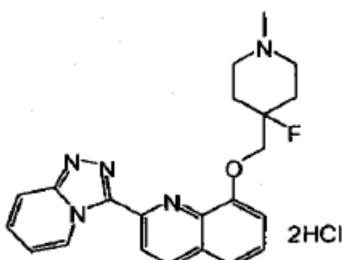


10 2-(4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)acetamida

15 A una suspensión de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina (0,050 g, 0,111 mmoles) y TEA (0,0619 mL, 0,444 mmoles) en 0,4 mL de THF, 0,3 mL de diclorometano y 0,2 mL de DMF se añadió 2-bromoacetamida (0,0184 g, 0,133 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un bloque de reacción a 40°C y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron varias gotas de NaHCO₃ saturado y la mezcla lechosa se calentó de nuevo hasta 40°C y se agitó otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y los sólidos resultantes se recogieron por filtración en vacío a través de un disco de filtro de nilón de 0,2 micrómetros, se lavó con agua, se secó al aire, se lavó sucesivamente con acetato de etilo, diclorometano y éter, se secó al aire y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 0,0322 mmoles, rendimiento 29,0%) como un polvo blanco. MS APCI (+) *m/z* 435 (M+1) detectado.

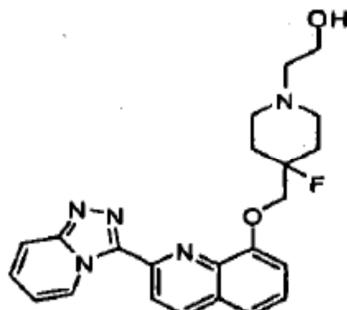
20

Ejemplo 84

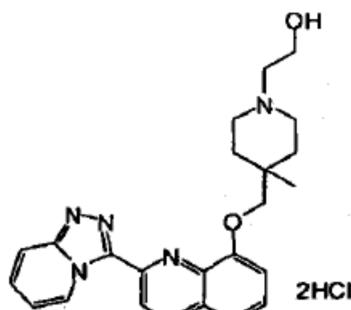


25

30 A una suspensión de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina (0,050 g, 0,111 mmoles) y trietilamina (0,0619 mL, 0,444 mmoles) en 0,6 mL de DCE y 0,3 mL de DMF se añadió formaldehido al 37% en agua (0,0413 mL, 0,555 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió Na(OAc)₃BH (0,0471 g, 0,222 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron otros 10 equivalentes de formaldehido al 37%, seguido de 10 equivalentes de Na(OAc)₃BH. La mezcla de reacción se agitó otras 6 horas y se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por TLC preparativa (placa de 1 mm, 6:1 diclorometano:6% NH₄OH en metanol). El residuo resultante se disolvió en diclorometano mínimo y esta disolución se añadió a una disolución agitada vigorosamente de 1,5 mL de 2M HCl/éter en 15 mL de éter, causando la precipitación. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de vidrio fritado medio empujando el disolvente a través de la frita con presión de nitrógeno, se lavó con agua, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 0,0323 mmoles, rendimiento 29,1%) como un polvo blanco. MS APCI (+) *m/z* 392 (M+1) detectado.

Ejemplo 85Dihidrocloruro de 2-(4-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-fluoropiperidin-1-il)ethanol

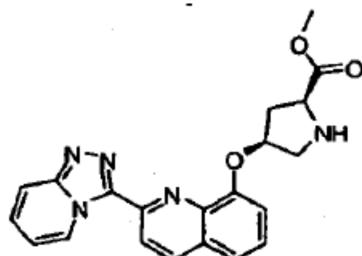
5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 84 usando 2-hidroxiacetaldehido en lugar de formaldehido al 37%. MS APCI (+) m/z 422 (M+1) detectado.

Ejemplo 86

10

Dihidrocloruro de 2-(4-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-fluoropiperidin-1-il)ethanol

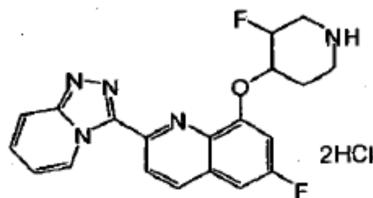
15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 84 usando 2-hidroxiacetaldehido en lugar de formaldehido al 37% y dihidrocloruro de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina en lugar de dihidrocloruro de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina. MS APCI (+) m/z 418 (M+1) detectado.

Ejemplo 87

20

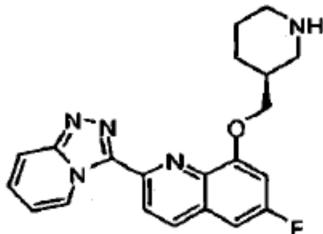
(2S,4S)-4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

25 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 36 usando 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo en lugar de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo. MS ESI (+) m/z 390,1 (M+1) detectado.

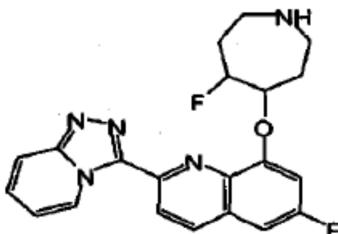
Ejemplo 88

2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 26 usando 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-quinolin-8-ol. MS ESI (+) *m/z* 382,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 8910 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina

15 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 16 usando (S)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-quinolin-8-ol. MS ESI (+) *m/z* 378,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 9020 Enantiómero 1 de *cis*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

20 Etapa A: Preparación de *trans*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: A un 4-fluoro-5-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 86,5 mmoles) se disolvió en disolución de THF (430 mL) y la disolución se enfrió hasta -5°C. Se añadió L-selectride (112 mL, 112 mmoles, 1,0 M en THF) con una jeringa. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla turbia resultante se diluyó con 110 mL de MeOH lo que fue seguido de la adición de NaOH (355 mL, 355 mmoles, 1,0M acuoso). La mezcla se enfrió en un baño de agua y se añadió H₂O₂ (80,4 mL, 709 mmoles, 30% acuoso) cuidadosamente mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y 1N KHSO₄ (2 x 150 mL) y las fases acuosas combinadas se re-extrajeron con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (15% a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro espeso que lentamente se convirtió en un sólido blanco (13,9 g, 69%; proporción diastereomérica (dr): ~7:1 *trans:cis*).

35 Etapa B: Preparación de *trans*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió *trans*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,36 g, 52,98 mmoles) en CH₂Cl₂ (110 mL). La disolución se enfrió hasta 0°C, se añadió cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (14,09 g, 63,58 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió NEt₃ (11,08 mL, 79,48 mmoles) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua seguido de 1N KHSO₄ (2 x 50 mL), con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y salmuera y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (10 a 70% MTBE/hexanos) para proporcionar 18,4 g del producto (84%) como un único isómero y como un polvo naranja apagado.

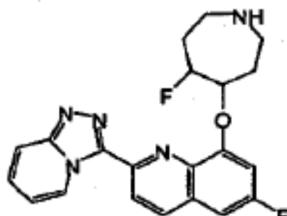
45 Etapa C: Preparación de *cis*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se pusieron en suspensión *trans*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,526 g, 1,26 mmoles) y 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (0,320 g, 1,14 mmoles) en CH₃CN (5,5 mL). A esta mezcla se añadió 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,276 mL, 1,37 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó hasta 40°C y se agitó toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL) y se agitó durante 15 minutos, se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos y se secó.

Esto proporcionó 0,460 g del compuesto del título (81%) como un sólido blanquecino (>95% puro por HPLC). MS ESI (+) *m/z* 496,0 (M+1) detectado.

5 Etapa D: Aislamiento del Enantiómero 1 de *cis*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El *cis*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico se separó por HPLC quiral en una columna Prep Quiral OJ-H usando la mezcla de disolventes siguiente: 75% heptano, 20% EtOH, 3% MeOH, 2% acetonitrilo, para proporcionar los enantiómeros como pico 1 (7,573 minutos) y pico 2 (8,373 minutos): El pico 1 se aisló para proporcionar el compuesto del título 99% ee, 99% de. MS ESI (+) *m/z* 496,0 (M+1) detectado.

10 Etapa E: Preparación del Enantiómero 1 de *cis*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: Se disolvió el Enantiómero 1 de *cis*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,119 g, 0,240 mmoles) en CHCl₃ (2,4 mL). Se añadió HCl (2,40 mL, 9,61 mmoles, 4,0 M dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno y se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O, se suspendió en hexanos y se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar 0,095 g del producto deseado como un sólido blanco (85%). MS ESI (+) *m/z* 396,1 (M+1) detectado. Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D = -49,6^0$ (c= 0,95, MeOH).

Ejemplo 91



Enantiómero 2 de *trans*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

25 Etapa A: Preparación de *trans*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: A un 4-fluoro-5-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 86,5 mmoles) se disolvió en disolución de THF (430 mL) y la disolución se enfrió hasta -5°C. Se añadió L-Selectride (112 mL, 112 mmoles, 1,0 M en THF) con una jeringa. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla turbia resultante se diluyó con 110 mL de MeOH, seguido de la adición de NaOH (355 mL, 355 mmoles, 1,0M acuoso). La mezcla se enfrió en un baño de agua y se añadió H₂O₂ (80,4 mL, 709 mmoles, 30% acuoso) cuidadosamente mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y 1N KHSO₄ (2 x 150 mL) y las fases acuosas combinadas se re-extrajeron con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (15% a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro espeso que lentamente se convirtió en un sólido blanco (13,9 g, 69%; proporción diastereomérica (dr): ~7:1 *trans:cis*).

40 Etapa B: Preparación de *cis*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió *trans*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,00 g, 107,2 mmoles) en THF (1.100 mL). A esta disolución se añadió ácido 2-cloroacético (15,19 g, 160,8 mmoles) y PPh₃ (42,16 g, 160,8 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió DEAD (25,31 mL, 160,8 mmoles) como una disolución en THF (250 mL). La mezcla de reacción se protegió de la luz y se agitó toda la noche mientras se incrementaba lentamente hasta temperatura ambiente. El THF se eliminó en vacío y se reemplazó con EtOAc. La disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en dioxano (500 mL) y se añadió agua (250 mL). Se añadió una disolución 1N de NaOH hasta que el pH alcanzó ~10 (200 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se paró con 1N KHSO₄ (250 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂CO₃, se filtraron y se concentraron hasta una pasta blanca. La pasta se suspendió en 50% Et₂O/hexanos (200 mL) y se filtró a través de papel cualitativo. El sólido blanco resultante se lavó con 50% Et₂O/hexanos (3 x 200 mL) y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (10 a 40% Acetona/hexanos) para proporcionar el producto (22,4 g, 89%) como un aceite incoloro espeso.

55 Etapa C: Preparación de *cis*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió *cis*-4-fluoro-5-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,3 g, 95,59 mmoles) en CH₂Cl₂ (240 mL). La disolución se enfrió hasta 0°C, se añadió cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (25,42 g, 114,7 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió NEt₃ (19,99 mL, 143,4 mmoles) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó toda la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 1N KHSO₄ (2 x 100 mL) seguido de lavado con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre

5 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El sólido naranja crudo se disolvió en CH_2Cl_2 caliente mínimo y se añadieron hexanos con agitación hasta que la disolución se volvió persistentemente turbia. La mezcla caliente se enfrió hasta temperatura ambiente y se permitió que permaneciera inalterada durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y el sólido se lavó sucesivamente con hexanos seguido de 50% Et_2O /hexanos y finalmente con hexanos de

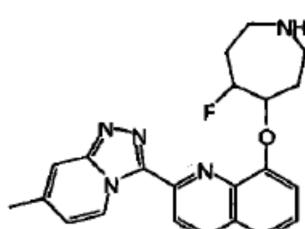
10 nuevo para proporcionar el isómero *cis* limpio del producto como un sólido amarillo claro (27,05 g, 68%).

15 Etapa D: preparación de *trans*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se suspendieron *cis*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,484 g, 1,16 mmoles) y 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (0,300 g, 1,07 mmoles) en CH_3CN (5,0 mL). A esta mezcla se añadió 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,259 mL, 1,28 mmoles) gota a gota. La disolución oscura se calentó hasta 40°C y se agitó toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL) y se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua y hexanos y se secó en vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (10 a 50% Acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 496,0 (M+1) detectado.

20 Etapa E: Aislamiento del Enantiómero 2 de *trans*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: El *trans*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico se separó por HPLC quiral en una columna Prep Quiral OJ-H usando el sistema de disolventes siguiente: 20% EtOH y 80% hexanos, para proporcionar los dos enantiómeros como pico 1 (9,715 minutos) y pico 2 (14,265 minutos). El pico 2 se aisló para proporcionar el compuesto del título con 98% ee y 99% de.

25 Etapa F: Enantiómero 2 de *trans*-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: Se disolvió el Enantiómero 2 de *trans*-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,210 g, 0,424 mmoles) en CHCl_3 (4,3 mL). A esta disolución se añadió HCl (4,24 mL, 17,0 mmoles, 4,0M Dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno y se lavó con CH_2Cl_2 y Et_2O , se suspendió en hexanos y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 396,1 (M+1) detectado. Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D = -77^0$ (c = 0,95, MeOH).

30 Ejemplo 92



35 Enantiómero 1 de *cis*-8-5-fluoroazepan-4-iloxi-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

40 Etapa A: Preparación de 2-hidrazinil-4-metilpiridina: Se suspendieron conjuntamente 2-cloro-4-metilpiridina (3,43 mL, 39,19 mmoles) e hidrato de hidrazina (19,07 mL, 391,9 mmoles) en un matraz y se calentó hasta 150°C durante 72 horas. La mezcla se concentró en vacío hasta un aceite. El aceite se recogió en EtOAc y el sólido resultante se quitó por filtración en vacío. El filtrado orgánico se lavó con 40% NaOH acuoso (2 x 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (2,42 g, 54%) como un sólido blanco.

45 Etapa B: Preparación de (*E*)-8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-((2-(4-metilpiridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina: Se suspendieron 2-hidrazinil-4-metilpiridina (0,280 g, 2,27 mmoles) y 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)quinolina-2-carbaldehído (0,653 g, 2,27 mmoles) en EtOH (6 mL) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con EtOH frío y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,720 g; 81%).

50 Etapa C: Preparación de 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Se suspendió (*E*)-8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-((2-(4-metilpiridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina (0,720 g, 1,83 mmoles) en DCM (6 mL) a temperatura ambiente. Se añadió diacetato de yodobenceno (0,650 g, 2,02 mmoles) y se permitió que la disolución se agitara a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró hasta un aceite naranja y se purificó directamente por cromatografía en columna (20% EtOAc/DCM a 50% EtOAc/DCM) para proporcionar el producto deseado (0,590 g, 82%).

55 Etapa D: Preparación de 2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. Se suspendió 8-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (0,580 g, 1,49 mmoles) en THF (2 mL) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (0,582 g, 2,23 mmoles) a la disolución y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. El sólido blanco resultante se

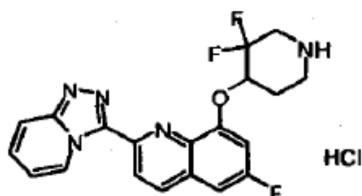
aisló por filtración en vacío y se combinó con la capa orgánica que se concentró. El sólido así obtenido se suspendió en H₂O durante 10 minutos y los sólidos se aislaron por filtración en vacío y se secaron para proporcionar el compuesto del título (0,320 g, 78%) como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 277,1 (M+1) detectado.

- 5 Etapa E: Preparación de *cis*-4-fluoro-5-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se suspendió 2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (300 mg, 1,09 mmoles) en CH₃CN (5 mL) a temperatura ambiente y se añadieron *trans*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (454 mg, 1,09 mmoles) y 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (263 μ L, 1,30 mmoles). La disolución oscura se agitó a 40°C toda la noche y se concentró hasta un sólido gris que se suspendió en agua durante 10 minutos. El sólido se filtró, se lavó y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 492,3 (M+1) detectado.
- 10

Etapa F: Aislamiento del Enantiómero 1 de *cis*-4-fluoro-5-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se separó el *cis*-4-fluoro-5-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico por HPLC quiral en una columna Prep Quiral OJ-H usando el sistema de disolventes siguiente: 90% hexanos, 10% EtOH, para proporcionar los dos enantiómeros como pico 1 (7,397 minutos) y pico 2 (10,335 minutos). El pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título con 99% ee, 99% de.

- 20 Etapa G: Enantiómero 1 de *cis*-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Se disolvió el Enantiómero 1 de *cis*-4-fluoro-5-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,161 g, 0,328 mmoles) en CHCl₃ (3 mL). A esta disolución se añadió HCl (6,55 mL, 13,1 mmoles, 2,0M Et₂O) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno, se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O, se suspendió en hexanos, se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 392,1 (M+1) detectado. Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D = -50^0$ (c = 1,0, MeOH).
- 25

Ejemplo 93



- 30 Dihidrocloruro de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3,3-difluoropiperidin-4-iloxi)-6-fluoroquinolina

Etapa 1A: Preparación de N-(2,4-difluorofenil)cinamamida: Se disolvieron 2,4-difluoroanilina (9,0 g, 69,71 mmoles) y piridina (5,6 mL, 69,71 mmoles) en diclorometano (45 mL) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Una disolución de cloruro de cinamóilo (13,04 g, 76,7 mmoles) disuelto en diclorometano (45 mL) se añadió gota a gota y después de la adición la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se paró con NaHCO₃ saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 1 M HCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en diclorometano (150 mL), se agitó durante 30 minutos y se añadieron hexanos (150 mL). Después de agitar varios minutos, los sólidos blancos se recogieron por filtración, se lavaron con diclorometano y se secaron al aire para proporcionar 13,5 g del producto deseado. MS APCI (-) *m/z* 258,0 (M-1) detectado.

Etapa 1B: Preparación de 6,8-difluoroquinolin-2-ol: Se pre-mezcló N-(2,4-difluorofenil)cinamamida sólida (13,2 g, 50,7 mmoles) con tricloruro de aluminio (20,29 g, 152,2 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 160°C con flujo suave de gas nitrógeno durante 80 minutos. La reacción se enfrió y se paró con hielo y el sólido beige resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire hasta un sólido marrón claro (9,89 g).

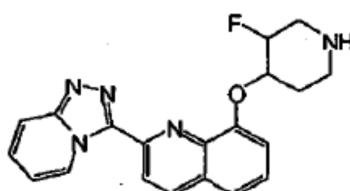
Etapa 1C: Preparación de 2-cloro-6,8-difluoroquinolina: Se suspendió 6,8-difluoroquinolin-2-ol (9,89 g, 54,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (550 mL) y se trató con DMF (1 mL) y se añadió gota a gota 2M cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (81,9 mL, 164 mmoles). La reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora y se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con 50% NaHCO₃ saturado. La capa acuosa (pH 8) se lavó dos veces con CHCl₃ y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y carbón, se filtraron y se concentraron en vacío hasta un sólido marrón. El sólido se purificó por recristalización desde hexanos calientes y 1,2-dicloroetano (volumen mínimo). El sólido se recogió, se lavó con hexanos y se secó al aire para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (5,78 g).

Etapa 2: Preparación de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina: Se trató 2-hidrazinilpiridina (5,06 g, 46,4 mmoles) con trietoximetano (50,2 mL, 302 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas con flujo de nitrógeno sobre la parte superior del condensador de aire. El condensador de aire se reemplazó por una pequeña cabeza de

destilación y los disolventes con bajo punto de ebullición (75-80°C) se eliminaron del sistema. El calentamiento continuó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío hasta un residuo oscuro. El residuo se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 6% NH₄OH en MeOH/acetato de etilo. El producto deseado se aisló como un sólido naranja claro (4,2 g). MS APCI (+) *m/z* 120,0 (M+1) detectado.

- 5 Etapa 3: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6,8-difluoroquinolina: Se combinó 2-cloro-6,8-difluoroquinolina (0,025 g, 0,125 mmoles) con [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,016 g, 0,14 mmoles), Cs₂CO₃ micronizado (0,082 g, 0,25 mmoles) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,0088 g, 0,013 mmoles) y los sólidos se suspendieron en dioxano (1,25 mL). La reacción se desgaseó con argón (burbujeo a través de la disolución) y se calentó a refluo durante 20 horas. La mezcla de reacción cruda se cromatógrafió sin procesamiento en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 6% NH₄OH en MeOH/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido naranja (21 mg).
- 10 Etapa 4A: Preparación de 1-bencil-3,3-difluoropiperidin-4,4-diol: Se disolvió 1-bencil-5,5-difluoro-4-oxopiperidina-3-carboxilato de etilo (6,00 g, 20,2 mmoles; preparado como se describe en WO 2005/040120, p. 30) en 3N HCl (60 mL) y se calentó a refluo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ sólido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío hasta un sólido blanco (5,1 g). MS APCI (+) *m/z* 244,0 (M+1) detectado.
- 15 Etapa 4B: Preparación de 3,3-difluoro-4,4-dihidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió 1-bencil-3,3-difluoropiperidina-4,4-diol (2,05 g, 8,43 mmoles) en 95% EtOH (40 mL) y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,68 g, 16,9 mmoles) y 10% Pd sobre carbón (tipo Degeussa, 200 mg). La reacción se puso bajo un balón de gas hidrógeno y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una membrana de nilón, se lavó con etanol y se concentró en vacío hasta un aceite incoloro (4,05 g).
- 20 Etapa 4C: Preparación de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se disolvió 3,3-difluoro-4,4-dihidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,10 g, 12,2 mmoles) en 95% EtOH (50 mL) y la disolución se trató con borohidruro de sodio (2,32 g, 61,2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se trató gota a gota con 3N HCl hasta que cesó el desprendimiento vigoroso de gas y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos (el pH de la mezcla era 3-4 en este punto). La reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,39 g).
- 25 Etapa 5A: Preparación de 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se trató 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,0706 g, 0,298 mmoles) con 1 M KOtBu en THF (0,283 mL, 0,283 mmoles) y se agitó durante 15 minutos. La disolución se trató con 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6,8-difluoroquinolina (0,042 g, 0,149 mmoles) y DMF (0,80 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se cromatógrafió directamente en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 2% NH₄OH en isopropanol/acetato de etilo. El producto deseado se recogió y se concentró hasta un aceite incoloro, (72 mg). MS APCI (+) *m/z* 500,0 (M+1) detectado.
- 30 Etapa 5B: Preparación de la sal dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3,3-difluoropiperidin-4-iloxi)-6-fluoroquinolina: Se disolvió 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,072 g, 0,144 mmoles) en MeOH (0,72 mL) y se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,360 mL, 1,44 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se recogió en MeOH y se concentró tres veces. El residuo se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 2% NH₄OH en isopropanol/cloruro de metileno. El producto deseado se disolvió en MeOH (2 mL), se trató con 2,0 M HCl en éter (0,809 mL, 1,62 mmoles) y se concentró en vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se concentró en vacío varias veces y se puso en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (27,8 mg). MS APCI (+) *m/z* 400,3 (M+1) detectado.

Ejemplo 94



- 55 Enantiómero 1 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina
- Etapa 1A: Preparación de N-(2-fluorofenil)cinamamida: Se disolvió cloruro de cinamoilo (89,2 g, 535 mmoles) en THF (170 mL) y se añadió gota a gota a una disolución a 0°C de 2-fluoroanilina (54,1 g, 486 mmoles) y piridina

(39,5 mL, 486,5 mmoles) disuelta en THF (170 mL). Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante 15 horas. Se añadió una disolución de 2M HCl (1.250 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, durante las cuales el aceite inicial solidificó hasta un sólido rosa claro. Este material se recogió por filtración, se lavó con varias partes de agua y se secó al aire para proporcionar el producto deseado (119,5 g).

5 Etapa 1B: Preparación de 8-fluoroquinolin-2-ol: Se combinó N-(2-fluorofenil)cinamamida (97,2 g, 403 mmoles) con AlCl₃ (161 g, 1.209 mmoles) y los sólidos se mezclaron concienzudamente. La mezcla seca se calentó hasta 160°C durante 100 minutos. La reacción se enfrió y se paró por adición de hielo. Se formó un sólido beige después de la dispersión completa de los sólidos oscuros y éste se agitó toda la noche. El sólido beige se filtró y se secó al aire toda la noche para proporcionar el producto deseado como un sólido con flujo libre (69,8 g).

10 Etapa 1C: Preparación de 2-cloro-8-fluoroquinolina: Se suspendió 8-fluoroquinolin-2-ol (35 g, 215 mmoles) en 1,2-dicloroetano (875 mL) y se trató con DMF (3 mL) y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de oxalilo (2M en CH₂Cl₂) (322 mL, 644 mmoles). Después de la adición, la reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora, se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con 50% NaHCO₃ saturado. La capa acuosa (pH 8) se lavó dos veces con CHCl₃ y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío hasta un sólido marrón (aproximadamente 52 g). Este sólido crudo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con cloruro de metileno. El material deseado se aisló como un sólido naranja claro (32,9 g).

15 Etapa 2: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-fluoroquinolina: Se combinó 2-cloro-8-fluoroquinolina (0,75 g, 4,13 mmoles) con [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,541 g, 4,54 mmoles), Cs₂CO₃ micronizado (2,69 g, 8,26 mmoles) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,290 g, 0,413 mmoles) y la mezcla se suspendió en dioxano (20 mL). La reacción se desoxigenó con argón y se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió, se diluyó con CHCl₃ y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró en polvo de Na₂SO₄ (15 g) y la mezcla se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente escalonado de 0-2% MeOH/acetato de etilo. El producto deseado se aisló como un sólido de color crema (1,2 g). MS APCI (+) *m/z* 265,3 (M+1) detectado.

20 Etapa 3A: Preparación de 4-(trimetilsiloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo: A 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (152 g, 650 mmoles) en DMF (650 mL) se añadió TMS-Cl (148 mL, 117 mmoles) seguido de trietilamina (326 mL, 234 mmoles). La suspensión de sólidos se calentó hasta 80°C durante 16 horas, se diluyó con hexanos (1 L), se lavó 3 veces con disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 4-(trimetilsiloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo, (199 g, 652 mmoles) como un aceite naranja.

25 Etapa 3B: Preparación de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se añadió Selectfluor® (181,2 g, 511,4 mmoles) por partes (partes de aproximadamente 25 g) a una disolución enfriada en hielo de 4-(trimetilsiloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (142 g, 465 mmoles) en CH₃CN (2 L) durante aproximadamente 30 minutos. El baño de hielo se quitó y se permitió que la mezcla permaneciera durante 12 horas. La mezcla se concentró hasta una suspensión de sólidos, se diluyó con EtOAc y salmuera y las capas se separaron. La fase de salmuera se extrajo una vez con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar el producto deseado como un aceite oscuro espeso (112 g).

30 Etapa 3C: Preparación de *cis*-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se añadió L-Selectride® (663 mL, 663 mmoles) gota a gota a una disolución enfriada en hielo de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (138,9 g, 552,8 mmoles) disuelto en THF anhídrico (421 mL). El baño de hielo se quitó y se permitió que la reacción permaneciera durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente (gota a gota, con un embudo de adición) a una mezcla agitada vigorosamente de 80 mL de MeOH, 2 N NaOH (1.400 mL) H₂O₂ (376 mL, 50%) en una gran cantidad de hielo, teniendo cuidado de controlar la elevación de la temperatura. La mezcla se agitó durante 12 horas y se añadieron 2 L de EtOAc. La mezcla se agitó 1 hora adicional. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío hasta un aceite (112 g). El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 30% EtOAc a 75% EtOAc en hexanos) para proporcionar 38 g del compuesto deseado.

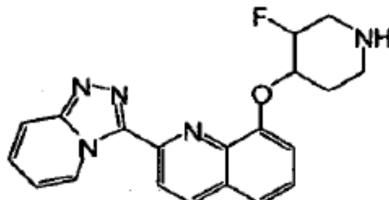
35 Etapa 3D: Preparación de *cis*-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico: Una muestra de 32 g del material de la Etapa 3C se separó por separación SFC quiral (columna Quiralpak AD-H 3 cm x 15 cm; fase móvil 22% Etanol/CO₂, 100 bares; velocidad de flujo 100 mL/min; inyecciones 50 mg/mL, volumen de inyección 1,5 mL; 220 nM) para proporcionar el primer pico de elución (Pico 1; 11,2 g, Rt 2,63 min) en >99% ee y segundo pico de elución (Pico 2; 11,8 g, Rt 4,01 min) en >99% ee.

40 Etapa 4A: Preparación del Enantiómero 1 de (*cis*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se trató (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (Pico 1 del Ejemplo 94; Etapa 3D; 0,288 g, 1,14 mmoles) con 1,0 M KOtBu en THF (1,10 mL, 1,10 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-fluoroquinolina

(0,200 g, 0,757 mmoles) como un sólido, seguido de la adición de DMF (3,3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción cruda se cromatógrafió en SiO_2 , eluyendo con un gradiente de (2% NH_4OH en isopropanol)/cloruro de metileno. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo claro (196 mg). MS APCI (+) m/z 498,2 (M+1) detectado.

- 5 Etapa 4B: Preparación del Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Se disolvió el Enantiómero 1 de (*cis*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,185 g, 0,372 mmoles) en dioxano (4,6 mL) y se trató con 6 M cloruro de hidrógeno (4,65 mL, 27,9 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 sólido. La capa acuosa resultante (pH 8-9) se extrajo cuatro veces con cloruro de metileno y las capas orgánicas resultantes se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se cromatógrafió en SiO_2 eluyendo con un gradiente de 6% NH_4OH en MeOH /cloruro de metileno. El material deseado se aisló como una película incolora (22 mg). MS APCI (+) m/z 364,1 (M+1) detectado.
- 10 15 Etapa 4C: Preparación de la sal dihidrocloruro del Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Se disolvió 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina no racémico (20 mg, 0,055 mmoles) en MeOH (2 mL) y se trató con 4M HCl en dioxano (1 mL, 4 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en MeOH fresco y se concentró en vacío tres veces hasta un sólido amarillo claro (20,7 mg, 86%). Rotación específica $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +26^0$ ($c = 0,45$, 1:1 agua/95% etanol).
- 20

Ejemplo 95

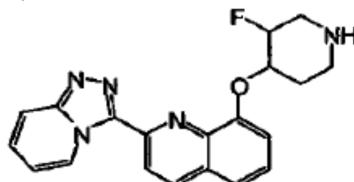


25 Enantiómero 2 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

Etapa 1: Preparación del Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado según el método del Ejemplo 94 usando el Pico 2 de (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (Ejemplo 94, Etapa 3D) en lugar del Pico 1 de (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (Ejemplo 94, Etapa 3D) en la etapa 4A. MS APCI (+) m/z 364,1 (M+1) detectado.

30 Etapa 2: Preparación de la sal dihidrocloruro del Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina no racémico en la Etapa 4C. Rotación específica: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -48^0$ ($c = 0,46$, 1:1 agua/95% etanol).

Ejemplo 96



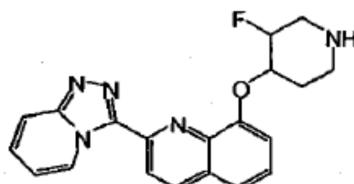
40 Enantiómero 1 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

Etapa 1A: Preparación del Enantiómero 1 de (*trans*)-4-(benciloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se trató (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (Pico 1 del Ejemplo 94, Etapa 3D; 0,306 g, 1,21 mmoles) con trifenilfosfina (0,475 g, 1,81 mmoles) y ácido benzoico (0,221 g, 1,81 mmoles) y los sólidos se disolvieron en THF (5 mL) y se enfriaron hasta 0°C. La disolución se trató con azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota (0,357 mL, 1,81 mmoles) disuelto en THF (1 mL). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente con un baño y se agitó durante 7 días y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NH_4Cl saturado, agua, 50% NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se cromatógrafió en SiO_2 eluyendo con 1:12 acetona/hexanos. La fracción deseada se aisló para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (385 mg).

45 Etapa 1B: Preparación del Enantiómero 1 de (*trans*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se disolvió el Enantiómero 1 de (*trans*)-4-(benziloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo (6,50 g, 18,2 mmoles) en

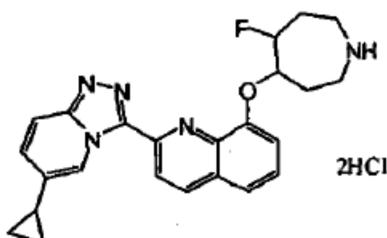
5 THF/MeOH/agua (2:2:1, 50 mL) y se trató con hidrato de hidróxido de litio (1,53 g, 36,4 mmoles) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se paró con NH₄Cl saturado hasta pH 8, se concentró en vacío y la capa acuosa (pH 8) se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío hasta un aceite incoloro (295 mg). El material crudo se chromatografió en SiO₂ eluyendo con 2:1 hexanos/acetato de etilo. El material deseado se aisló como un aceite incoloro (3,7 g).

- 10 Etapa 2A: Preparación del Enantiómero 1 de (*trans*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se trató (*trans*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (0,192 g, 0,757 mmoles) con 1,0 M KOtBu en THF (0,757 mL, 0,757 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-fluoroquinolina (0,200 g, 0,757 mmoles) junto con DMF (2,25 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. La reacción se enfrió y se chromatografió en SiO₂, eluyendo con un gradiente de 2% NH₄OH en isopropanol/cloruro de metileno. Después de concentrar en vacío, el producto deseado se aisló como un sólido beige (0,306 g). MS APCI (+) *m/z* 498,1 (M+1) detectado.
- 15 Etapa 2B: Preparación del Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Se disolvió (*trans*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (0,304 g, 0,611 mmoles) en dioxano (7,6 mL) y se trató con 6 M cloruro de hidrógeno (7,64 mL, 45,8 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 horas. La reacción se enfrió y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. Se añadió agua adicional para disolver el NaCl resultante al avanzar la neutralización. La capa acuosa resultante (pH 8-9) se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se chromatografió en SiO₂, eluyendo con un gradiente de 2% NH₄OH en isopropanol/cloruro de metileno. El producto deseado se aisló como una espuma blanca (62,6 mg). MS APCI (+) *m/z* 364,2 (M+1) detectado.
- 20 Etapa 2C: Preparación de la sal dihidrocloruro del Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina no racémica en la Etapa 4C. Rotación específica: $[\alpha]^{20}_D = -3,3^{\circ}$ (c= 0,45, 1:1 agua/95% etanol).
- 25 Ejemplo 97



Enantiómero 2 de dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

- 35 Etapa 1: Preparación del Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado según el método del Ejemplo 96 usando el Pico 2 de (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (Ejemplo 94, Etapa 3D) en lugar del Pico 1 (*cis*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo no racémico (Ejemplo 94, Etapa 3D) en la etapa 1A. MS APCI (+) *m/z* 364,1 (M+1) detectado.
- 40 Etapa 2: Preparación de la sal dihidrocloruro del Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina no racémica en la Etapa 4C. Rotación específica: $[\alpha]^{20}_D = +2,7^{\circ}$ (c= 0,45, 1:1 agua/95% etanol).
- 45 Ejemplo 98



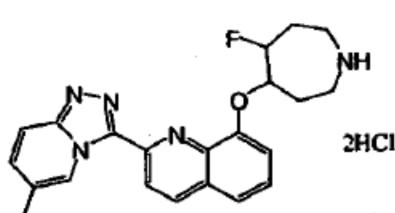
Dihidrocloruro de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

- 50 Etapa A: Preparación de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Preparado según el método del Ejemplo 64, Etapas A-B. MS APCI (+) *m/z* 303 (M+1) detectado.

5 Etapa B: Preparación de *trans*-4-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 90 usando *cis*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *trans*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol en la Etapa C y corriendo la reacción a 50°C.

10 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: A una disolución de *trans*-4-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,076 g, 0,147 mmoles) en 1,5 mL de DCM se añadió ácido trifluoroacético sin disolvente (0,339 mL, 4,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, se concentró dos veces de DCM y se secó en vacío. El crudo se disolvió en DCM y se añadieron unas pocas gotas de trietilamina y unas pocas gotas de MeOH. El material crudo se purificó por TLC preparativa (eluyendo en primer lugar con 9:1 DCM:6% NH₄OH en MeOH, después con 4:1 DCM: 6% NH₄OH en MeOH). La banda del producto se aisló y el material aislado se disolvió en 1 mL de DCM y unas pocas gotas de MeOH. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada vigorosamente de 1 mL de 2M HCl/éter en 15 mL de éter, causando que se forme un precipitado. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de vidrio fritado medio empujando el disolvente a través con presión de nitrógeno, se lavó con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado como la sal dihidrocloruro (0,036 g, rendimiento 50,0%) como un polvo blanco. MS APCI (+) *m/z* 418 (M+1) detectado.

20 Ejemplo 99

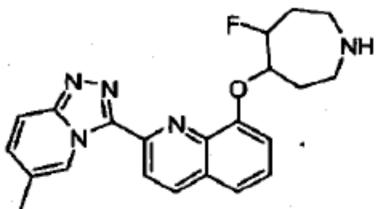


25 Enantiómero 1 de dihidrocloruro de 8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

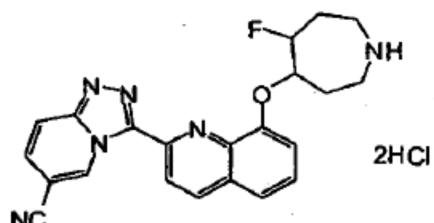
30 Etapa A: Preparación de (*trans*)-4-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo. Preparado según el método del Ejemplo 98, usando 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa A.

35 Etapa B: Preparación del enantiómero 1 de (*trans*)-4-fluoro-5-(2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de (*trans*)-4-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,125 g, 0,225 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,0519 g, 0,0449 mmoles) en 1,9 mL de THF se añadió 2M cloruro de metil cinc en THF (0,225 mL, 0,449 mmoles) con jeringa y la mezcla de reacción se calentó en un bloque de reacción a 80°C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron NH₄Cl saturado y agua, causando que se forme un precipitado. Los sólidos se aislaron por filtración en vacío a través de papel de filtro cualitativo, se lavó con agua, se secó al aire y se secó en vacío. El crudo se purificó en gel de sílice (gradiente 1-8% MeOH en DCM) para proporcionar el producto (*trans*) racémico. La mezcla resultante se separó por HPLC quiral usando una columna Chiracell OJ-H, 9,5% EtOH en hexanos, velocidad de flujo 16 mL/min para proporcionar el producto *trans* del Pico 1 (0,018 g, 16%, 99% ee) como un sólido blanco, y el producto *trans* del Pico 2 (0,014 g, 13%, 92% ee) como un sólido blanco.

40 Etapa C: Preparación del enantiómero 1 de dihidrocloruro de 8-((*trans*)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina. A una disolución del producto *trans* del Pico 1 de la Etapa C (0,018 g, 0,0366 mmoles) en 0,8 mL de DCM se añadió ácido trifluoroacético sin disolvente (0,141 mL, 1,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a sequedad y se secó en vacío. El residuo resultante se disolvió en 1,5 mL de DCM y varias gotas de MeOH, y esta disolución se añadió a una disolución agitada vigorosamente de 1 mL de 2M HCl/éter en 10 mL de éter, causando que se forme un precipitado. La mezcla se agitó 5 minutos, se concentró a sequedad y se secó en vacío. Los sólidos se disolvieron en 1 mL de DCM y varias gotas de MeOH y esta disolución se añadió gota a gota a una disolución agitada vigorosamente de 10 mL de éter, causando la precipitación. Los sólidos se aislaron por filtración a través de una membrana de filtro de nilón de 0,2 micrómetros empujando el disolvente a través con presión de nitrógeno, se lavó con éter, 1:1 éter/DCM, y de nuevo con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó en vacío para proporcionar el enantiómero 1 *trans* correspondiente como la sal dihidrocloruro (0,013 g, rendimiento 76,5%) como un polvo amarillo claro. MS APCI (+) *m/z* 392 (M+1) detectado.

Ejemplo 100Enantiómero 2 de 8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

5 Preparado según el método del Ejemplo 99 usando el producto *trans* del Pico 2 (de la Etapa C) en lugar del producto *trans* del Pico 1 en la Etapa C. APCI (+) *m/z* 392 (M+1) detectado.

Ejemplo 101

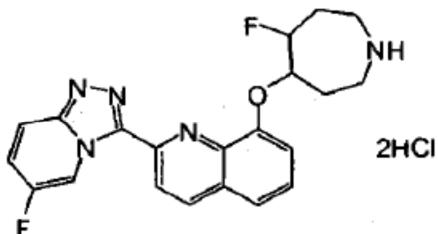
10 Dihidrocloruro de 3-(8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo

15 Etapa A: Preparación de 3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo. Preparado según el método del Ejemplo 98, Etapas B-C, usando 5-ciano-2-hidrazinilpiridina en lugar de 2-hidrazinilpiridina en la Etapa B.

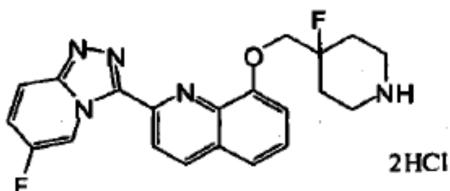
20 Etapa B: Preparación de 3-(8-hidroxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo. Preparado según el método del Ejemplo 64, usando 3-(8-(terc-butildimetilsiloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo en lugar de 8-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina en la Etapa B y lavando el producto crudo con agua, acetato de etilo y éter.

25 Etapa C: Preparación de (trans)-4-(2-(6-ciano-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo. Preparado según el método del Ejemplo 90, usando *cis*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *trans*-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-(8-hidroxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo en lugar de 2-(1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol en la Etapa C y corriendo la reacción a 50°C.

30 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de 3-(8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo. Preparado según el método del Ejemplo 99 usando (trans)-4-(2-(6-ciano-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar del enantiómero *trans* del Pico 1 en la Etapa C para proporcionar el compuesto del título como la sal dihidrocloruro. MS APCI (+) *m/z* 403 (M+1) detectado.

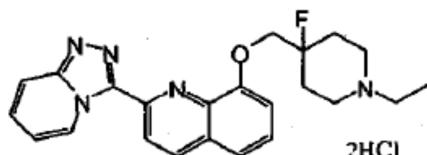
Ejemplo 102Dihidrocloruro de 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina

40 Preparado según el método del Ejemplo 101, usando 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina en lugar de 5-ciano-2-hidrazinilpiridina en la Etapa A para proporcionar el compuesto del título como la sal dihidrocloruro. MS APCI (+) *m/z* 396 (M+1) detectado.

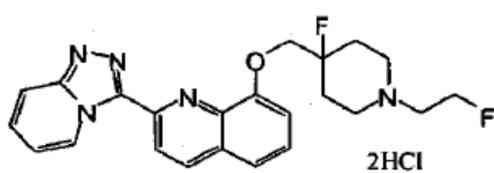
Ejemplo 103Dihidrocloruro de 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

5 Preparado según el método del Ejemplo 101, usando 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina en lugar de 5-ciano-2-hidrazinilpiridina en la Etapa A y metanosulfonato de (4-fluoropiperidin-4-il)metilo en lugar de (*cis*)-4-fluoro-5-(4-nitrofenilsulfoniloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa C para proporcionar el compuesto del título como la sal dihidrocloruro. MS APCI (+) *m/z* 396 (M+1) detectado.

10

Ejemplo 104Dihidrocloruro de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

15 Preparado según el método del Ejemplo 84 usando acetaldehído en lugar de formaldehido al 37% en agua para proporcionar el compuesto del título como la sal dihidrocloruro. MS APCI (+) *m/z* 406 (M+1) detectado.

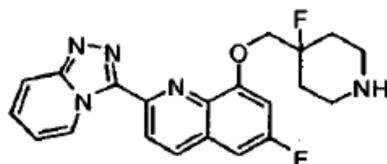
Ejemplo 105

20

Dihidrocloruro de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoro-1-(2-fluoroethyl)piperidin-4-il)metoxi)quinolina

25 A una suspensión de dihidrocloruro de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina (Ejemplo 66; 0,070 g, 0,16 mmoles) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,16 g, 1,24 mmoles) en 0,8 mL de DMF se añadió DIEA (0,11 mL, 0,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró y el crudo se purificó dos veces por TLC preparativa (placa de 1 mm, 9:1 DCM:MeOH). El residuo resultante se disolvió en 0,8 mL de DCM y se añadió a una disolución agitada vigorosamente de 1,5 mL de 2M HCl/éter en 30 mL de éter, causando la precipitación. La mezcla se concentró y se secó en vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en varias gotas de MeOH y 1 mL de DCM y esta disolución se añadió a una disolución agitada vigorosamente de éter, causando la precipitación. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un disco de filtro de nilón de 0,2 micrómetros empujando el disolvente a través del filtro con presión de nitrógeno, se lavó con éter, 1:1 éter/DCM y de nuevo con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado como la sal dihidrocloruro (0,020 g, rendimiento 26%) como un polvo blanquecino. MS APCI (+) *m/z* 424 (M+1) detectado.

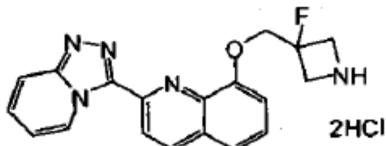
35

Ejemplo 106

40

Dihidrocloruro de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina

Preparado según el método del Ejemplo 66 usando 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (Ejemplo 39, Etapa F) en lugar de 2-(1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C. MS APCI (+) *m/z* 396 (M+1) detectado.

Ejemplo 1075 Dihidrocloruro de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina

Etapa A: Preparación de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución a -78°C de 2M cloruro de oxalilo (31,8 mL, 63,5 mmoles) en 200 mL de DCM se añadió DMSO (9,01 mL, 127 mmoles), seguido de la adición lenta con un embudo de adición de una disolución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 57,7 mmoles) en 200 mL de DCM. La mezcla de reacción turbia se agitó a -78°C durante 15 minutos y se añadió una disolución de trietilamina (32,2 mL, 231 mmoles) en 40 mL de DCM lentamente con un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó otros 15 minutos, el baño se quitó y se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadieron agua y salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó en gel de sílice (gradiente de 3-20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (9,0 g, rendimiento 91,1%) como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de 3-metilenazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla a 0°C de KOtBu (5,90 g, 52,6 mmoles) en 95 mL de éter se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (18,8 g, 52,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 1,5 horas. Se añadió una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,50 g, 26,3 mmoles) en 10 mL de éter. La mezcla de reacción se calentó a refljo durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se quitaron por filtración en vacío a través de Celite comprimido y se lavaron con éter y el filtrado se concentró. El residuo resultante se suspendió en 1:1 hexanos:acetato de etilo y los sólidos se quitaron por filtración en vacío a través de papel GF/F y se lavaron con 1:1 hexanos:acetato de etilo. El filtrado se concentró y el aceite resultante se purificó en gel de sílice (gradiente 5-20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,50 g, rendimiento 78,7%) como un aceite incoloro transparente.

Etapa C: Preparación de 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución a 0°C de 3-metilenazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,50 g, 20,7 mmoles) en 115 mL de CHCl_3 se añadió 77% mCPBA (13,9 g, 62,0 mmoles) en 3 lotes. Se añadió alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 19 horas, la mezcla de reacción lechosa se enfrió hasta 0°C, se añadieron 10 mL de alcohol isopropílico (mezcla de reacción aclarada) y se añadió 1 equivalente más de mCPBA. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 2 horas y se añadió 1 equivalente más de mCPBA por partes. Después de un total de 40 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadieron 200 mL de 1:1 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado/ NaHCO_3 saturado lentamente vertiendo por partes a través de hielo (se monitorizó la temperatura interna; se observó un exotermo de 10°C inicial). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se extrajo con CHCl_3 y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó en gel de sílice (gradiente 5-50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,0 g, rendimiento 26,1%) como un aceite incoloro transparente.

Etapa D: Preparación de 3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)metil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Preparado según el método del Ejemplo 66 usando 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxy)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa C y corriendo la reacción a 70°C.

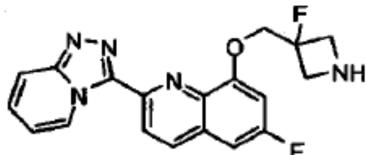
Etapa E: Preparación de 3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. (NOTA: la reacción se corrió en una botella de plástico de 10 mL). A una disolución turbia a 0°C de 3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)metil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,070 g, 0,156 mmoles) en 2 mL de DCM se añadió Deoxo-Fluor (0,0346 mL, 0,188 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y, después de 30 minutos, se enfrió de nuevo hasta 0°C y se añadieron otros 2 equiv. de DeoxoFluor y se continuó agitando la mezcla de reacción a 0°C. Después de un total de 3,5 horas, se añadió NaHCO_3 cuidadosamente gota a gota hasta que se apantalló el Deoxofluor en exceso. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (placa de 2 mm, 9:1 DCM:MeOH) para proporcionar el producto deseado (0,0156 g, rendimiento 22,2%) como una espuma blanca.

Etapa F: Preparación de dihidrocloruro de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina. A una disolución de 3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,016 g, 0,0356 mmoles) en 1 mL de DCM se añadió ácido trifluoroacético sin disolvente (0,137 mL, 1,78 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se

concentró. El crudo se purificó en fase reversa C18 (gradiente 10-40% de acetonitrilo en agua). Los sólidos resultantes se disolvieron en 1 mL de DCM más varias gotas de MeOH y esta disolución se añadió a una disolución agitada vigorosamente de 1 mL de 2M HCl/éter en 15 mL de éter, causando la precipitación. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se concentró a sequedad y se secó en vacío. Los sólidos se disolvieron en MeOH/DCM mínimo y esta disolución se añadió gota a gota a 20 mL de éter agitado vigorosamente, causando la precipitación. Los sólidos blancos se aislaron por filtración a través de un disco de filtro de nilón de 0,2 micrómetros empujando el disolvente a través con presión de nitrógeno, se lavó con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal dihidrocloruro (0,002 g, 13%) como un polvo blanco. MS APCI (+) m/z 350 (M+1) detectado.

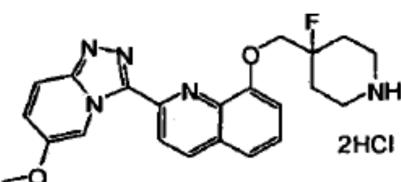
5
10
15
20
25
30
35
40

Ejemplo 108



Dihidrocloruro de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina

Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 107 usando 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (Ejemplo 39, Etapa F) en lugar de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa D. MS APCI (+) m/z 368 (M+1) detectado.



Dihidrocloruro de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

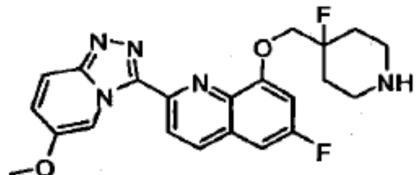
25 Etapa A: Preparación de 2-hidrazinil-5-metoxipiridina. Se combinaron 2-bromo-5-metoxipiridina (4,90 g, 26,06 mmoles) e hidrazina anhídria (8,179 mL, 260,6 mmoles) y se calentaron lentamente hasta 140°C en un baño de arena y se agitaron durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se concentró tres veces. Los sólidos resultantes se suspendieron en 20 mL de THF, se agitaron vigorosamente y se añadieron 100 mL de éter. Los sólidos resultantes se enfriaron en una nevera durante 2 horas, se aislaron por filtración a través de un disco de filtro de nilón de 0,4 micrómetros con presión de nitrógeno, se lavó con éter, 1:1 éter:acetato de etilo y éter y se secó en vacío para proporcionar el producto deseado (>100%).

30 Etapa B: Preparación de 2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 1, Etapas A-D, usando 2-hidrazinil-5-metoxipiperidina en lugar de 2-hidrazinilpiridina en la Etapa B.

35 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina. Preparado según el método del Ejemplo 66, Etapas C-D, usando 2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C para proporcionar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 408 (M+1) detectado.

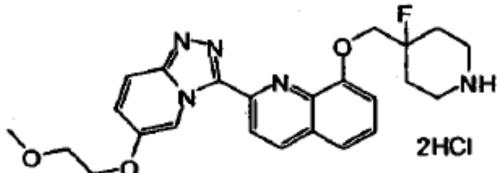
40
45
50

Ejemplo 110

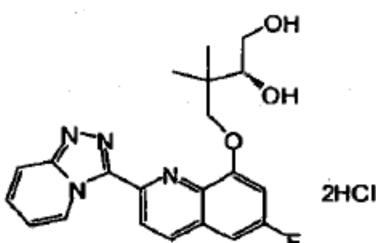


Dihidrocloruro de 6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 109 usando 6-fluoro-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (Ejemplo 39, Etapa F) en lugar de 2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en la Etapa C. MS APCI (+) m/z 426 (M+1) detectado.

Ejemplo 111Dihidrocloruro de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

- 5 Etapa A: Preparación de 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridina. A una suspensión a 0°C de Cs₂CO₃ (18,73 g, 57,48 mmoles) en 150 mL de DMF se añadió 6-fluoropiridin-3-ol (5,0 g, 44,21 mmoles). La mezcla marrón turbia se agitó durante 15 minutos y se añadió 1-bromo-2-metoxietano (6,232 mL, 66,32 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un baño de arena a 110°C y se agitó durante 17 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y el DMF se eliminó en vacío. El residuo resultante se combinó con NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó en gel de sílice (gradiente 5-50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (7,00 g, rendimiento 92,50%) como un aceite incoloro transparente.
- 10 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina. Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 109 usando 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridina en lugar de 2-bromo-5-metoxipiridina en la Etapa A para proporcionar el producto deseado como la sal dihidrocloruro. MS APCI (+) *m/z* 452 (M+1) detectado.
- 15 20 **Ejemplo 112**

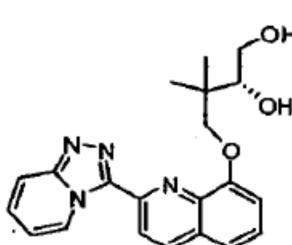
Dihidrocloruro de (R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol

- 25 Etapa A: Preparación de (R)-3,3-dimetilbutano-1,2,4-triol: Se añadió (R)-3-hidroxi-4,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (3,21 g, 24,7 mmoles) a 30 mL de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de litio aluminio (24,7 mL, 24,7 mmoles) lentamente y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se calentó durante 6 horas a reflujo, durante lo cual se formó una mezcla heterogénea de sólidos blancos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 1 mL de agua seguido de la adición de 1 mL de una disolución acuosa al 15% de NaOH (p/v) y 3 mL de agua y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se pasó a través de Celite y se filtró, se lavó con cantidades copiosas de acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el exceso de agua se azeotropó con tolueno-DCM (1-1). El residuo se secó en alto vacío durante 1 hora para proporcionar 2,4 g del producto deseado como un aceite espeso transparente.
- 30 Etapa B: Preparación de (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropan-1-ol: Se añadieron (R)-3,3-dimetilbutano-1,2,4-triol (2,7 g, 20 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,017 g, 0,10 mmoles) a 25 mL de acetona y ácido 4-metilbencenosulfónico catalítico (0,017 g, 0,10 mmoles) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se evaporó y al residuo se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 1,7 g del producto deseado como un aceite transparente.
- 35 Etapa C: Preparación de 4-nitrobencenosulfonato de (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropilo: Se añadió (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropan-1-ol (0,823 g, 4,72 mmoles) a 10 mL de DCM y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (0,982 mL, 7,09 mmoles) y anhídrido 4-nitrobencenosulfónico hipocloroso (1,35 g, 5,67 mmoles) y la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Los sólidos se quitaron por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice usando hexano y acetato de etilo para proporcionar 0,9 g del producto deseado como un sólido beige oscuro.
- 40 Etapa D: Preparación de (R)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropoxi)-6-fluoroquinolina: Se añadieron 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (0,09 g, 0,34 mmoles), metanosulfonato de (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropilo (0,11 g, 0,45 mmoles) y carbonato de cesio (0,22 g, 0,69 mmoles) a 1 a 2 mL de DMA y se calentó hasta 85°C durante 4-5 horas. La reacción se concentró y se

trató con agua y acetato de etilo. La reacción se extrajo varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 2% NH_4OH en acetato de isopropilo y DCM para proporcionar 200 mg del producto deseado (85% puro).

- 5 Etapa E: Preparación de dihidrocloruro de (*R*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol: Se añadió (*R*)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropoxi)-6-fluoroquinolina (0,190 g, 0,435 mmoles) a metanol saturado con HCl y se agitó durante 30 minutos. La disolución se evaporó, se añadió DCM y el material se trituró y se filtró para proporcionar 140 mg del producto deseado como sólido naranja. MS ESI (+) m/z 397 ($M+1$) detectado.

10 **Ejemplo 113**

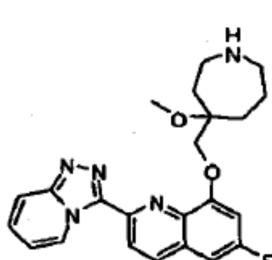


15 **(R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol**

- 15 Etapa A: Preparación de (*R*)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropoxi)quinolina: Se añadieron 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,25 g, 0,95 mmoles), 4-nitrobencenosulfonato de (*R*)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropilo (0,41 g, 1,1 mmoles) y carbonato de cesio (0,62 g, 1,9 mmoles) a una cantidad mínima de N,N-dimetilacetamida y se calentó hasta 85°C. La reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla se sonicó. Los sólidos se quitaron por filtración y el filtrado se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó en gel de sílice usando alcohol isopropílico que contiene 2% NH_4OH y DCM para proporcionar 30 mg del producto deseado (90% puro). El material crudo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 25 Etapa B: Preparación de (*R*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol: Se añadió (*R*)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilpropoxi)quinolina (0,030 g, 0,072 mmoles) a 1 N HCl en metanol y se agitó durante 30 minutos, se evaporó, se co-evaporó una vez en metanol y se trituró en DCM para aislar 23 mg del producto deseado 95% puro como un sólido beige. MS ESI (+) m/z 379 ($M+1$) detectado.

30 **Ejemplo 114**



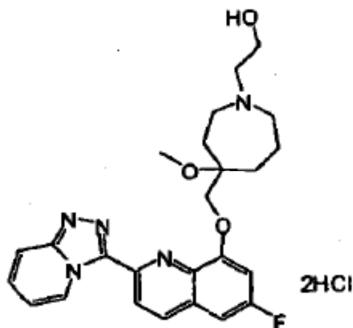
35 **Bis-trifluoroacetato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina**

- 35 Etapa A: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadieron 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-ol (0,065 g, 0,25 mmoles), carbonato de cesio (0,16 g, 0,50 mmoles) y 1-oxa-6-azaespiro[2.6]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0,068 g, 0,30 mmoles) a 1 mL de DMF y se calentó hasta 72°C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM al residuo. Los sólidos se quitaron por filtración y el filtrado se purificó en gel de sílice usando 6% NH_4OH en MeOH y DCM para proporcionar 74 mg del producto deseado como una espuma blanquecina. MS ESI (+) m/z 490 ($M+1$) detectado.

- 45 Etapa B: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadieron 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,060 g, 0,106 mmoles) e hidruro de sodio (0,00468 g, 0,117 mmoles) a 1 mL de DMF, se añadió yodometano (0,00732 mL, 0,117 mmoles) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM al residuo. Los sólidos se quitaron por filtración y el filtrado se purificó en gel de sílice usando 6% NH_4OH en MeOH y DCM para proporcionar 32 mg del producto deseado como un aceite transparente. MS ESI (+) m/z 522 ($M+1$) detectado.

5 Etapa C: Preparación de 2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina: Se añadió 4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,032 g, 0,061 mmoles) a una mezcla de ácido trifluoroacético y DCM (1:1) durante 1 hora. La reacción se concentró y se co-evaporó varias veces con éter dietílico para proporcionar 32 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 422 (M+1) detectado.

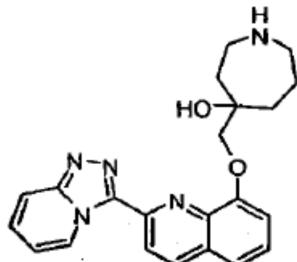
10 **Ejemplo 115**



15 Dihidrocloruro de 2-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxiazepan-1-il)etanol

20 La base libre de 2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 114, Etapa C) (0,006 g, 0,0142 mmoles) se recogió en DMA y se añadieron 2-bromoetanol (0,00402 mL, 0,0569 mmoles) y N-isopropil-N-metilpropan-2-amina (0,00899 mL, 0,0569 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 75°C, se enfrió, se evaporó, se co-evaporó con DCM. Se añadió HCl en éter dietílico y los sólidos resultantes se aislaron y se secaron para proporcionar 6 mg del producto deseado como la sal dihidrocloruro. MS ESI (+) *m/z* 466 (M+1) detectado.

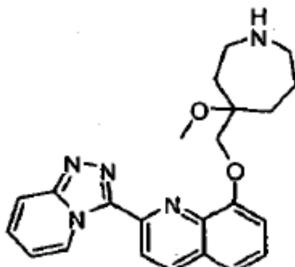
25 **Ejemplo 116**



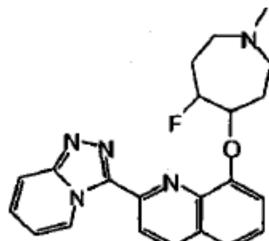
30 Bis-trifluoroacetato de 4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)azepan-4-ol

35 Etapa A: Preparación de 4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadieron 2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,09 g, 0,34 mmoles), 1-oxa-6-azaespiro[2.6]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0,086 g, 0,38 mmoles) y carbonato de cesio (0,22 g, 0,69 mmoles) a 1 mL de DMA en un vial sellado y se calentó hasta 70°C toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice usando 6% NH₄OH en MeOH y CHCl₃ para proporcionar 56 mg de producto deseado 70% puro (contaminado con fenol de partida). MS ESI (+) *m/z* 490 (M+1) detectado.

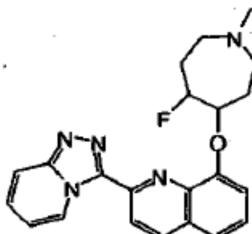
40 Etapa B: Preparación de 4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)azepan-4-ol: Se trató 4-((2-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,0039 g, 0,0080 mmoles) con una mezcla de ácido trifluoroacético y DCM (1:1) durante 1 hora. La reacción se concentró para proporcionar 4 mg del material deseado como un sólido. MS ESI (+) *m/z* 390 (M+1) detectado.

Ejemplo 117Dihidrocloruro de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina

- 5 Etapa A: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado según el procedimiento escrito en el Ejemplo 116, Etapa A.
- 10 Etapa B: Preparación de 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-metoxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadieron 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,056 g, 0,114 mmoles), yodometano (0,00858 mL, 0,137 mmoles) e hidruro de sodio (0,00915 g, 0,229 mmoles) a DMF (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice usando metanol (que contiene 6% NH₄OH) y DCM, para proporcionar 39 mg del producto deseado (67% puro). MS ESI (+) *m/z* 504 (M+1) detectado.
- 15 Etapa C: Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina: Se añadió 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-4-metoxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,079 mmoles) a una mezcla de ácido trifluoroacético y DCM (1:1) durante 30 minutos y la reacción se concentró. Se añadió acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de un filtro Waters (para eliminar todo el gel de sílice errante) y el filtrado se concentró. Se añadió DCM seguido de precipitación con HCl disuelto en éter dietílico, se evaporó, se co-evaporó en éter dietílico para proporcionar 16 mg del producto deseado como un sólido amarillo (95% puro por LC). MS ESI (+) *m/z* 404 (M+1) detectado.

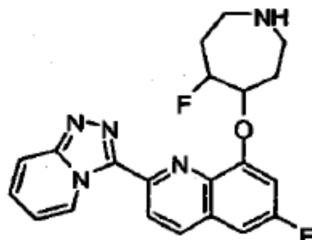
Ejemplo 118Estereoisómeros 1 y 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-iloxi)quinolina

- 25 Etapa A: Preparación de los Estereoisómeros 1 y 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina: Se preparó una mezcla de *cis* y *trans* 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-5-fluoroazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo según el Ejemplo 46, Etapa E. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP1, 340G, SNAP, 15% a 60% EtOAc/hexanos) y el primer material eluido se recogió para proporcionar una mezcla racémica de los Estereoisómeros 1 y 2 como un aceite incoloro espeso que lentamente se convirtió en un sólido blanco.
- 35 Etapa B: Preparación de los Estereoisómeros 1 y 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoro-1-metilazepan-4-iloxi)quinolina: Se suspendió una mezcla de los Estereoisómeros 1 y 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina (0,023 g, 0,0511 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 mL). Se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se trató con ácido fórmico (0,289 mL, 7,66 mmoles) y formaldehido (0,0380 mL, 0,511 mmoles). La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 11. La mezcla se extrajo con CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (0,5 mm, 10% MeOH/CH₂Cl₂ con 1% 7N NH₃/MeOH) para proporcionar el producto deseado (0,011 g, 55%) como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 392,1 (M+1) detectado.

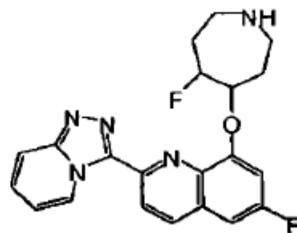
Ejemplo 119Estereoisómeros 3 y 4 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas

5 Etapa A: Preparación de los Estereoisómeros 3 y 4 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas: Se preparó una mezcla de *cis* y *trans* 4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas. El material crudo se purificó por 10 cromatografía en columna (Biotage SP1, 340G, SNAP, 15% a 60% EtOAc/hexanos) y el segundo material eluido se recogió para proporcionar una mezcla racémica de los Estereoisómeros 3 y 4 de isómeros como un aceite incoloro que lentamente se convirtió en un sólido blanco.

15 Etapa B: Preparación de los Estereoisómeros 3 y 4 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas: Se disolvió una mezcla de los Estereoisómeros 3 y 4 de 4-(2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas. 20 Se añadió formaldehido (0,0327 mL, 0,440 mmoles, 37% acuoso) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 11. La mezcla se extrajo con CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (0,5 mm, 10% MeOH/CH₂Cl₂ con 1% 7N NH₃/MeOH) para proporcionar el producto deseado (0,016 g, 93%) como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 392,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 120Enantiómero 2 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-6-fluoro-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas

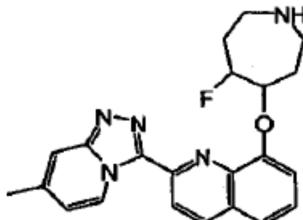
25 Se disolvió el Enantiómero 2 de (2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-6-fluoro-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas. 30 Se añadió HCl (2,40 mL, 9,61 mmoles, 4,0M dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno y se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O, se suspendió en hexanos y se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar 0,095 g del producto deseado como un sólido blanco (85%). MS ESI (+) *m/z* 396,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 1212-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-6-fluoro-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas

40 Se disolvió el Enantiómero 1 de (2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)methyl)-6-fluoro-8-(5-fluoro-1-methylazepan-4-oxyl)quinolinas. A esta disolución se añadió HCl (2,40 mL, 9,61 mmoles, 4,0M dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno y se lavó con CH_2Cl_2 y Et_2O , se suspendió en hexanos y se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 396,1 (M+1) detectado.

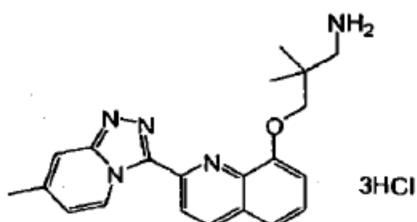
5 **Ejemplo 122**



8-((cis-4,5)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

- 10 Se disolvió el Enantiómero 2 de *cis*-4-fluoro-5-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (Pico 2 del Ejemplo 92, Etapa F; 0,161 g, 0,328 mmoles) en CHCl_3 (3 mL). A esta disolución se añadió HCl (6,55 mL, 13,1 mmoles, 2,0M Et_2O) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno y se lavó con CH_2Cl_2 y Et_2O y finalmente se suspendió en hexanos y se secó cuidadosamente en vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 392,1 (M+1) detectado.

15 **Ejemplo 123**



20 Trihidrocloruro de 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina

- Etapa A: Preparación de *(E/Z*)-8-(*terc*-butildimethylsilioxi)-2-((2-(4-metilpiridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina: Se agitó una mezcla de 8-(*terc*-butildimethylsilioxi)quinolina-2-carbaldehído (6,11 g, 21,3 mmoles) y 2-hidrazinil-4-metilpiridina (2,62 g, 21,3 mmoles) en etanol (60 mL) a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol frío y se secó en vacío para proporcionar 5,92 g (71%) del producto deseado como un sólido de color beige.

- Etapa B: Preparación de 8-(*terc*-butildimethylsilioxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: A una suspensión de *(E/Z*)-8-(*terc*-butildimethylsilioxi)-2-((2-(4-metilpiridin-2-il)hidrazono)metil)quinolina (5,92 g, 15,1 mmoles) en diclorometano (50 mL) se añadió diacetato de yodosobenceno (5,34 g, 16,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:4 acetato de etilo/hexanos seguido de 1:2 acetato de etilo/hexanos para proporcionar 5,00 g (85%) del producto deseado.

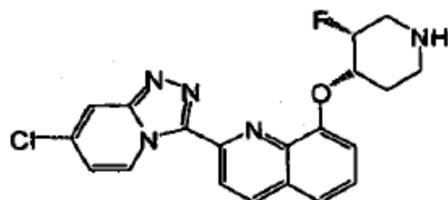
- Etapa C: Preparación de 2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: A una disolución de 8-(*terc*-butildimethylsilioxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina (5,00 g, 12,8 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (19,2 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 19,2 mmoles). La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se trituró con agua, se filtró y se secó al aire para proporcionar 3,50 g (99%) del producto deseado como un sólido blanco.

- Etapa D: Preparación de 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo: Se calentó una mezcla de 2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (preparado según el Ejemplo 1; 50 mg, 0,18 mmoles), metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropilo (102 mg, 0,36 mmoles) y carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmoles) en dimetilacetamida (2 mL) a 50°C toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía sucesiva en gel de sílice, eluyendo con 1:9 metanol/diclorometano y un gradiente de diclorometano a 1:9 metanol/diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con 3:7 acetona/diclorometano para proporcionar 35 mg (42%) del producto deseado como un sólido amarillo claro.

- Etapa E: Preparación de trihidrocloruro de 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-

5 iloxi)propan-1-amina: Se agitó una mezcla de 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo (35 mg, 0,076 mmoles) y ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,57 mL, 2,3 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) toda la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se evaporó dos veces de tolueno, una vez de hexanos, se trituró con hexanos, se filtró y se secó en vacío para proporcionar 25 mg (70%) del producto deseado como la sal trihidrocloruro. MS ESI (+) *m/z* 362 (M+1) detectado.

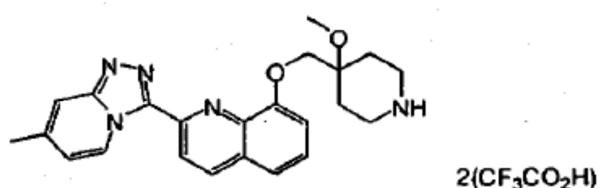
Ejemplo 124



10 2-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

15 Preparado según el método del Ejemplo 123 usando 4-cloro-2-hidrazinilpiridina en lugar de 2-hidrazinil-4-metilpiridina en la Etapa A y (3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(metsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropilo en la Etapa D. MS ESI (+) *m/z* 398 (M+1) detectado.

Ejemplo 125

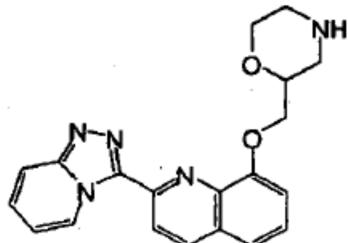


20 Di-trifluoroacetato de 8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina

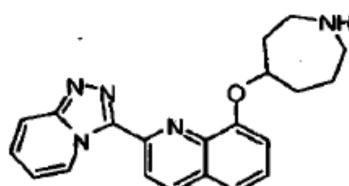
25 Etapa A: Preparación de 4-hidroxi-4-((2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se calentó una mezcla de (2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (preparado según el Ejemplo 1; 20 mg, 0,72 mmoles), 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (178 mg, 0,83 mmoles) y carbonato de cesio (472 mg, 1,5 mmoles) en dimetilacetamida (2,5 mL) a 98°C toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de diclorometano a 1:9 metanol/diclorometano para proporcionar 170 mg (48%) del producto deseado.

30 Etapa B: Preparación de 4-metoxi-4-((2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Se agitó una mezcla de 4-hidroxi-4-((2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,10 mmoles) e hidruro de sodio (18 mg, 0,82 mmoles) en dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,051 mL, 0,82 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con carbonato de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexanos y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa con 1:9 metanol/diclorometano para proporcionar 25 mg (46%) del producto deseado.

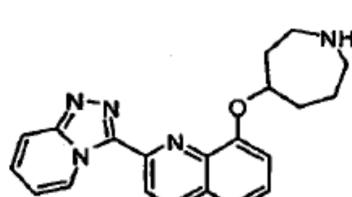
40 Etapa C: Preparación de di-trifluoroacetato de 8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina: Una mezcla de 4-metoxi-4-((2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,060 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,37 mL, 4,8 mmoles) en diclorometano (1 mL) estaba a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó en vacío para proporcionar 12 mg (52%) del producto deseado como la sal di-trifluoroacetato. MS ESI (+) *m/z* 404 (M+1) detectado.

Ejemplo 1262-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)oxi)methyl)morpholina

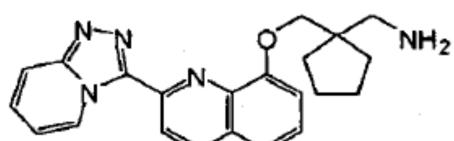
5 Preparado según el método del Ejemplo 16 usando 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS ESI (+) m/z 362,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 127Enantiómero 1 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina

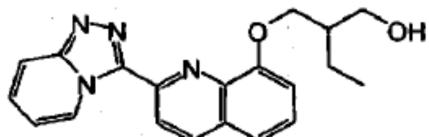
15 15 Preparado según el procedimiento del Ejemplo 90, usando 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina (Ejemplo 52) como el material de partida. Se separó 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina-1-carboxilato racémico por HPLC quiral en una columna Prep Quiral OJ-H usando la mezcla de disolventes siguiente: 75% heptano, 20% EtOH, 3% MeOH, 2% acetonitrilo, para proporcionar los enantiómeros como pico 1 (7,32 minutos) y pico 2 (8,54 minutos). El pico 1 se aisló para proporcionar el compuesto del título 99% ee. MS ESI (+) m/z 360,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 128Enantiómero 2 de 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina

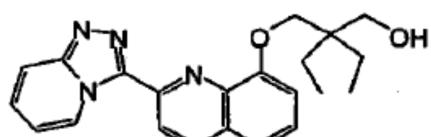
25 25 Preparado según el procedimiento del Ejemplo 90, usando 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina (Ejemplo 52) como el material de partida. Se separó 2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)oxi)quinolina-1-carboxilato racémico por HPLC quiral en una columna Prep Quiral OJ-H usando la mezcla de disolventes siguiente: 75% heptano, 20% EtOH, 3% MeOH, 2% acetonitrilo, para proporcionar los enantiómeros como pico 1 (7,32 minutos) y pico 2 (8,54 minutos). El pico 2 se aisló para proporcionar el compuesto del título 98% ee. MS ESI (+) m/z 360,1 (M+1) detectado.

Ejemplo 129(1-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)oxi)methyl)cyclopentyl)methanamina

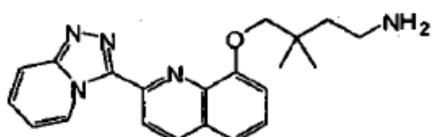
35 35 Preparado según el método del Ejemplo 16 usando (1-(hidroximetil)ciclopentil)metilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS ESI (+) m/z 374,5 (M+1) detectado.

Ejemplo 1302-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)butan-1-ol

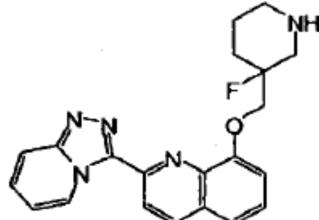
5 Preparado según el método del Ejemplo 22, usando 2-ethylpropano-1,3-diol en lugar de 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano. MS ESI (-) m/z 347,2 (M-1) detectado.

Ejemplo 1312-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)methyl)-2-ethylbutan-1-ol

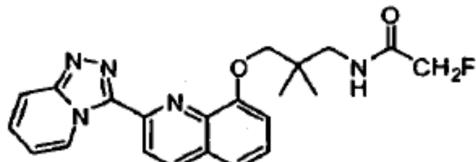
10 15 Preparado según el método del Ejemplo 22, usando 2,2-dietilpropano-1,3-diol en lugar de 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano. MS ESI (-) m/z 377,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 13220 4-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimethylbutyl)amino

Preparado según el método del Ejemplo 18, usando 4-hidroxi-3,3-dimethylbutilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimethylpropilcarbamato de *terc*-butilo. MS ESI (+) m/z 362,3 (M+1) detectado.

Ejemplo 1332-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoropiperidin-3-il)metoxy)quinolines

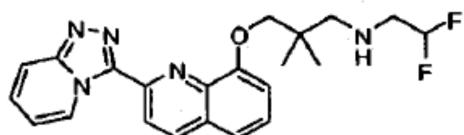
30 Preparado según el método del Ejemplo 16, usando 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo. MS ESI (+) m/z 378,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 13435 N-(3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimethylpropyl)2-fluoroacetamido

Se añadió cloruro de 2-fluoroacetilo (12 mg, 0,13 mmoles) a una disolución agitada de (3-((2-((1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimethylpropyl)2-fluoroacetamido) y

5 diisopropiletil amina (45 μ L, 0,26 mmoles) en DCM (2 mL) a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se paró con bicarbonato acuoso saturado (5 mL), se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 seguido de concentración en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice), eluyendo con 100% EtOAc (Biotage) para proporcionar el producto deseado (12 mg, 0,029 mmoles, rendimiento 34%) como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 408,2 (M+1) detectado.

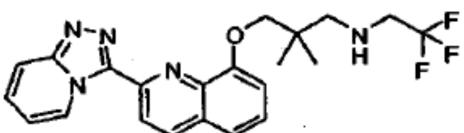
Ejemplo 135



10 Hidrocloruro de 3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-2,2-dimethylpropan-1-amina

15 Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (17 μ L, 0,13 mmoles) a una disolución agitada de 3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)-2,2-dimethylpropan-1-amina (30 g, 0,086 mmoles) y diisopropiletil amina (39 μ L, 0,22 mmoles) en THF/DMF seco (1 mL/1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar toda la noche, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice), eluyendo con 50% EtOAc/hexanos, proporcionando el producto deseado (10 mg). MS ESI (+) m/z 412,2 (M+1) detectado.

Ejemplo 136

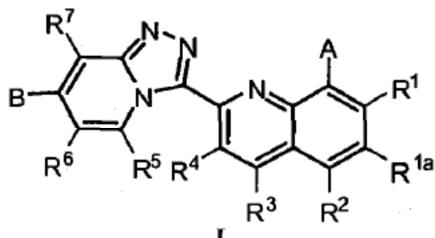


20 3-(2-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-yl)quinolin-8-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,2-dimethylpropan-1-amina

25 Preparado según el método del Ejemplo 135, usando trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo. MS ESI (+) m/z 430,2 (M+1) detectado.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es OR¹⁰ o NR¹¹R¹²;

10 B es H, F, Cl, OR^a, (alquilo de 1-6C)NR^bR^c, (alquilo de 1-6C)OH, CH(OH)CH₂OH, o (alquilo de 1-4C);

R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

15 R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

20 R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo, fenilo, MeO- o MeOCH₂CH₂O-;

R¹⁰ es H, hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a}, hetCyc², (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶, -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂OH, (alquilo de 1-6C), hetAr¹, (alquilo de 1-3C)hetAr^{1a}, o cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

25 R¹¹ es H o alquilo (de 1-6C);

R¹² es hetCyc³, (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, (alquilo de 1-6C)NHC(O)O(alquilo de 1-6C), o cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

30 R¹³ es H, alquilo (de 1-6C), F o OH, y

R¹⁴ es H, alquilo (de 1-6C) o F, o

35 R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

cada R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H o alquilo (de 1-6C),

40 o cada R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H o alquilo (de 1-6C) y R¹⁶ es H, alquilo (de 1-6C), C(=O)CH₂F, CH₂CHF₂ o CH₂CF₃;

45 o NR¹⁵R¹⁶ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que presenta un primer heteroátomo en el anillo que es N y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O;

50 hetCyc¹, hetCyc^{1a} y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹, o

55 hetCyc¹ y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹, y hetCyc^{1a} se selecciona de un morfolinilo y anillo azacíclico de 4-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹;

cada R⁹ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, NR¹R⁹, -(alquilo de 1-6C)NR^bRⁱ, ORⁱ, (alquilo de 1-6C)OR^k, fluoroalquilo (de 1-6C), C(O)NR^mRⁿ, (alquilo de 1-6C)C(O)NR^pR^q, y C(O)O(alquilo de 1-6C);

55 hetCyc² es un heterociclo con puente de 8 miembros que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo;

hetAr¹ y hetAr^{1a} son independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que presenta 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de F, Cl, Br, Me, ciclopropilo, CN, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) y N(alquilo de 1-6C)₂;

R^a es H, (alquilo de 1-6C), -(alquilo de 1-6C)-O-(alquilo de 1-6C) o -(alquilo de 1-6C)-O-(cicloalquilo de 3-6C);

5 cada R^b, R^c, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^k, R^m, R^p y R^q se selecciona independientemente de H y (alquilo de 1-6C);

R^j es H, (alquilo de 1-6C) o ciclopropilo;

10 Rⁿ es H, (alquilo de 1-6C), -O(alquilo de 1-6C) o -O(cicloalquilo de 3-6C); y

10 p es 0, 1 o 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

15 A es OR¹⁰ o NR¹¹R¹²;

B es H, F, OR^a, (alquilo de 1-6C)NR^bR^C, (alquilo de 1-6C)OH, CH(OH)CH₂OH, o (alquilo de 1-4C);

20 R¹ es H, F, Cl, Br, Me, ciclopropilo o CN;

20 R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, Br, Me o CN;

R⁵ y R⁷ son independientemente H, F, Me o CN;

25 R⁶ es H, F, Me, Br, CN, ciclopropilo o fenilo;

30 R¹⁰ es H, hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a}, hetCyc², (CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶, -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂OH, (alquilo de 1-6C), hetAr¹, (alquilo de 1-3C)hetAr^{1a}, o cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂;

30 R¹¹ es H o alquilo (de 1-6C);

35 R¹² es hetCyc³, (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, (alquilo de 1-6C)NHC(O)O(alquilo de 1-6C), o cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C);

35 R¹³ es H, alquilo (de 1-6C), F o OH, y

R¹⁴ es H, alquilo (de 1-6C) o F, o

40 R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

cada R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H o alquilo (de 1-6C),

45 o NR¹⁵R¹⁶ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que presenta un primer heteroátomo en el anillo que es N y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O;

heCyc¹, hetCyc^{1a} y hetCyc³ son independientemente un heterociclo de 4-7 miembros que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo y que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹;

50 cada R⁹ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (de 1-6C), ciclopropilmetilo, bencilo, NR^gR^g, -(alquilo de 1-6C)NR^hRⁱ, OR^j, (alquilo de 1-6C)OR^k, fluoroalquilo (de 1-6C), C(O)NR^mRⁿ, (alquilo de 1-6C)C(O)NR^pR^q y C(O)O(alquilo de 1-6C);

55 hetCyc² es un heterociclo con puente de 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo;

55 hetAr¹ y hetAr^{1a} son independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que presenta 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, Me, ciclopropilo, CN, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) y N(alquilo de 1-6C)₂;

60 R^a es H, (alquilo de 1-6C), -(alquilo de 1-6C)-O-(alquilo de 1-6C) o -(alquilo de 1-6C)-O-(cicloalquilo de 3-6C);

cada R^b, R^c, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^k, R^m, R^p y R^q se selecciona independientemente de H y (alquilo de 1-6C);

R^j es H, (alquilo de 1-6C) o ciclopropilo;

65 Rⁿ es H, (alquilo de 1-6C), -O(alquilo de 1-6C) o -O(cicloalquilo de 3-6C); y

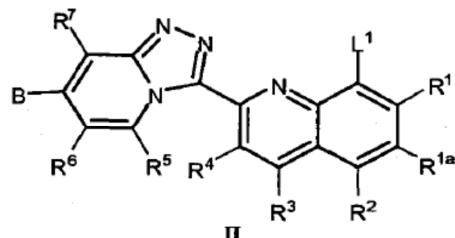
p es 0, 1 o 2.

- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que B es H, F, OR^a, (alquilo de 1-6C)NR^bR^c, (alquilo de 1-6C)OH, o CH(OH)CH₂OH.
- 10 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es OR¹⁰.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es hetCyc¹, -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} o hetCyc², en el que hetCyc¹ y hetCyc^{1a} están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R⁹.
- 20 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que cada R⁹ se selecciona independientemente de F, alquilo (de 1-6C), C(O)O alquilo (de 1-6C), (alquilo de 1-6C)OR^k, C(O)NR^mRⁿ, (alquilo de 1-6C)C(O)NR^pR^q y OR^j.
- 25 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que hetCyc¹ y -(alquilo de 1-3C)hetCyc^{1a} están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente de Me, Et, isopropilo, ciclopropilmetilo, F, OH, OMe, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂F, CH₂OMe, C(=O)OMe, C(=O)NH₂ y CH₂C(=O)NH₂.
- 30 8. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂NR¹⁵R¹⁶.
- 35 9. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es -(CR¹⁷R¹⁸)_p(CR¹³R¹⁴)CH₂OH.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es (alquilo de 1-6C).
- 45 11. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es cicloalquilo (de 3-7C) sustituido con NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂.
- 50 12. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es hetAr¹ o (alquilo de 1-3C)hetAr^{1a}.
- 55 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es NR¹¹R¹².
- 60 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹² es hetCyc³ sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁹.
- 65 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que cada R⁹ se selecciona independientemente de alquilo (de 1-6C).
- 70 16. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹² es cicloalquilo(4-7C) sustituido opcionalmente con OH, NH₂, NH(alquilo de 1-6C) o N(alquilo de 1-6C)₂.
- 75 17. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹² es (alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶, C(O)(alquilo de 1-6C)NR¹⁵R¹⁶ o (alquilo de 1-6C)NHC(O)(alquilo de 1-6C).
- 80 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que B es H.
- 85 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que B es OR^a.
- 90 20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que B se selecciona de OMe, -OCH₂CH₂OMe y -OCH₂CH₂O(ciclopropilo).
- 95 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que B es F.
- 100 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que B se selecciona de (alquilo de 1-6C)NR^bR^c, (alquilo de 1-6C)OH, CH(OH)CH₂OH, (alquilo de 1-4C) y Cl.
- 105 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno.
- 110 24. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 115 25. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
- 120 26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria es esclerosis múltiple, lupus o enfermedad inflamatoria del intestino.

27. Compuesto de fórmula **I** según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

5 28. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula **I** en el que A es $NR^{11}R^{12}$, acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **II**

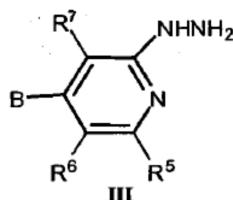


10

en el que L^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto que presenta la fórmula $HN R^{11}R^{12}$, usando un catalizador de paladio (**II**) y un ligando en presencia de una base; o

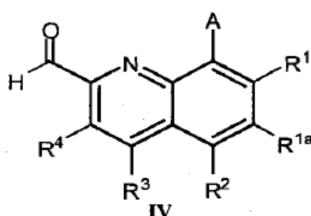
15

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **III**



con un compuesto que presenta la fórmula **IV**

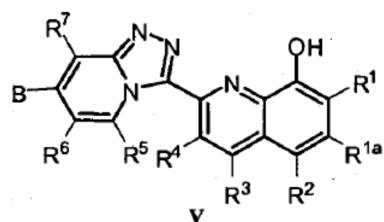
20



en presencia de un reactivo de organoyodo hipervalente; o

25

(c) para un compuesto de Fórmula **I** en el que A es OR^{10} , acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **V**

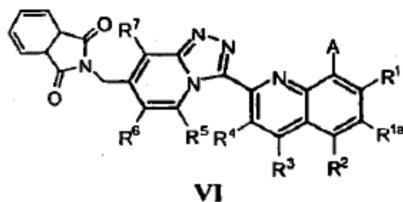


30

con un compuesto que presenta la fórmula $HO-R^{10}$ en presencia de un agente de acoplamiento y trifenilfosfina en un disolvente adecuado; o

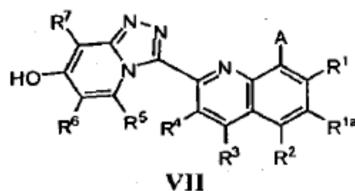
(d) para un compuesto de fórmula **I** en el que B es $(CH_2)NR^bR^c$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **VI**

35



con hidrazina; o

- 5 (e) para un compuesto de fórmula I en el que B es OR^a, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula VII



- 10 con un compuesto de la fórmula R^a-L², en el que L² representa un átomo o grupo saliente, en presencia de una base; y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

- 15 29. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

Difluroacetato de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(piperidin-4-il)quinolin-8-amina;
 2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-il)quinolin amina;
 (trans)-4-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)ciclohexanol;
 (S)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina;
 (R)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina;
 3-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo;
 N1-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)propano-1,3-diamina;
 N1-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-il)-N1-isopentilpropano-1,3-diamina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 (R)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-2-carboxilato de metilo;
 2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(2-(piperidin-2-il)etoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina;
 (trans)-4-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)ciclohexanamina;
 3-(2-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-(7-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 (3-(8-isobutoxiquinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanamina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N,2,2-tetrarnetilpropan-1-arnina;
 (1-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)ciclopropil)rnetanol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(neopentiloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-etyl-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,2,2-trimetilpropan-1-amina;
 8-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylpentan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-etylpentan-1-amina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylbutan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylbutan-1-amina;
 (2S)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylhexan-1-amina;
 (2R)-3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2-ethylhexan-1-amina;
 (2S,4R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol;

2-(7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxamida;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-difluoropropan-1-amina;
 5 (cis)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)ciclohexanamina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-5-fluoroquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-ilmetoxi)quinolina;
 10 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #3 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Estereoisómero #4 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 15 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-iloxi)quinolina;
 Ácido (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-metoxi-N-metilpiperidina-2-carboxamida;
 20 ((2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-il)metanol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((2S,4S)-2-(metoximetil)piperidin-4-iloxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-7-bromoquinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 25 cis-2-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propano-1,2-diol;
 3-(2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 30 2,2-Dimetil-3-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-etylpiriperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 35 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-1-bencilpiperidin-4-ol;
 40 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidin-4-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(piridin-4-iloxi)quinolina;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-2-amina;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirimidin-2-amina;
 45 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-quinolina;
 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 45 8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2-(4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)acetamida;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)etanol;
 50 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)etanol;
 (2S,4S)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 (S)-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina;
 55 Enantiómero 1 de cis-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de trans-2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de cis-8-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(3,3-difluoropiperidin-4-iloxi)-6-fluoroquinolina;
 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 60 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina;
 2-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 Enantiómero 1 de 8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)-2-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 65 3-(8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carbonitrilo;
 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((trans)-5-fluoroazepan-4-iloxi)quinolina;
 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;

2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-fluoro-1-(2-fluoroethyl)piperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 6-fluoro-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 (R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol;
 (R)-4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina;
 2-(4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoroquinolin-8-iloxi)metil)-4-metoxiazepan-1-il)etanol;
 4-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)azepan-4-ol;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((4-metoxiazepan-4-il)metoxi)quinolina;
 Estereoisómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 3 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Estereoisómero 4 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((*trans*)-5-fluoro-1-metilazepan-4-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-((*cis*)-5-fluoroazepan-4-il)quinolina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-6-fluoro-8-(*trans*-5-fluoroazepan-4-il)quinolina;
 8-((*cis*-4,5)-5-fluoroazepan-4-il)oxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2,2-dimetil-3-(2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
 2-(7-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)quinolina;
 8-((4-metoxipiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morfolina;
 Enantiómero 1 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)quinolina;
 Enantiómero 2 de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-(azepan-4-il)quinolina;
 (1-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)ciclopentil)metanamina;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)butan-1-ol;
 2-((2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)-2-etylbutan-1-ol;
 4-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3,3-dimetilbutan-1-amina;
 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-8-((3-fluoropiperidin-3-il)metoxi)quinolina;
 N-(3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-fluoroacetamida;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N-(2,2-difluoroethyl)-2,2-dimetilpropan-1-amina;
 3-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroethyl)propan-1-amina; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. Compuesto según la reivindicación 29, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es una 40 sal hidrocloruro del mismo.

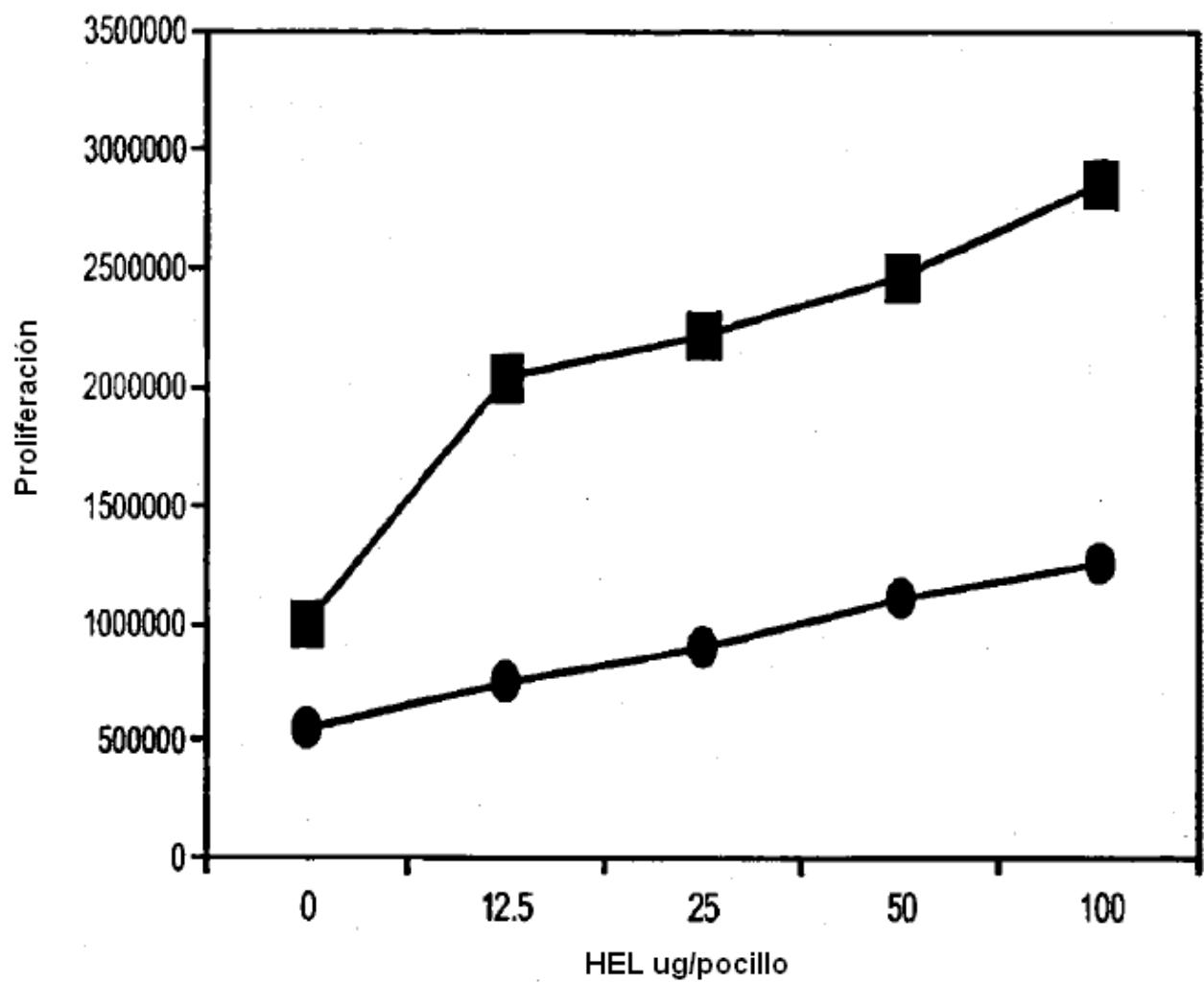


FIG. 1

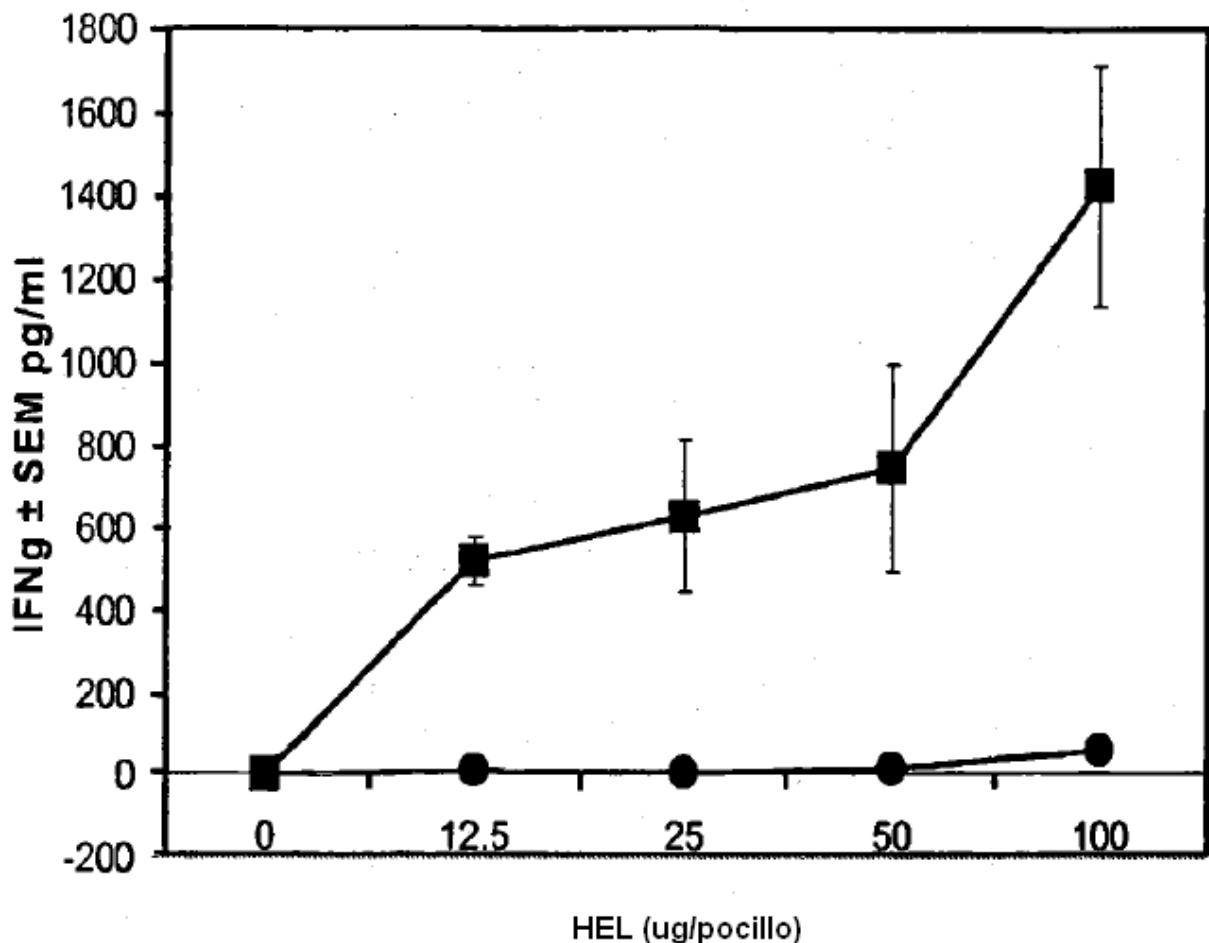


FIG. 2

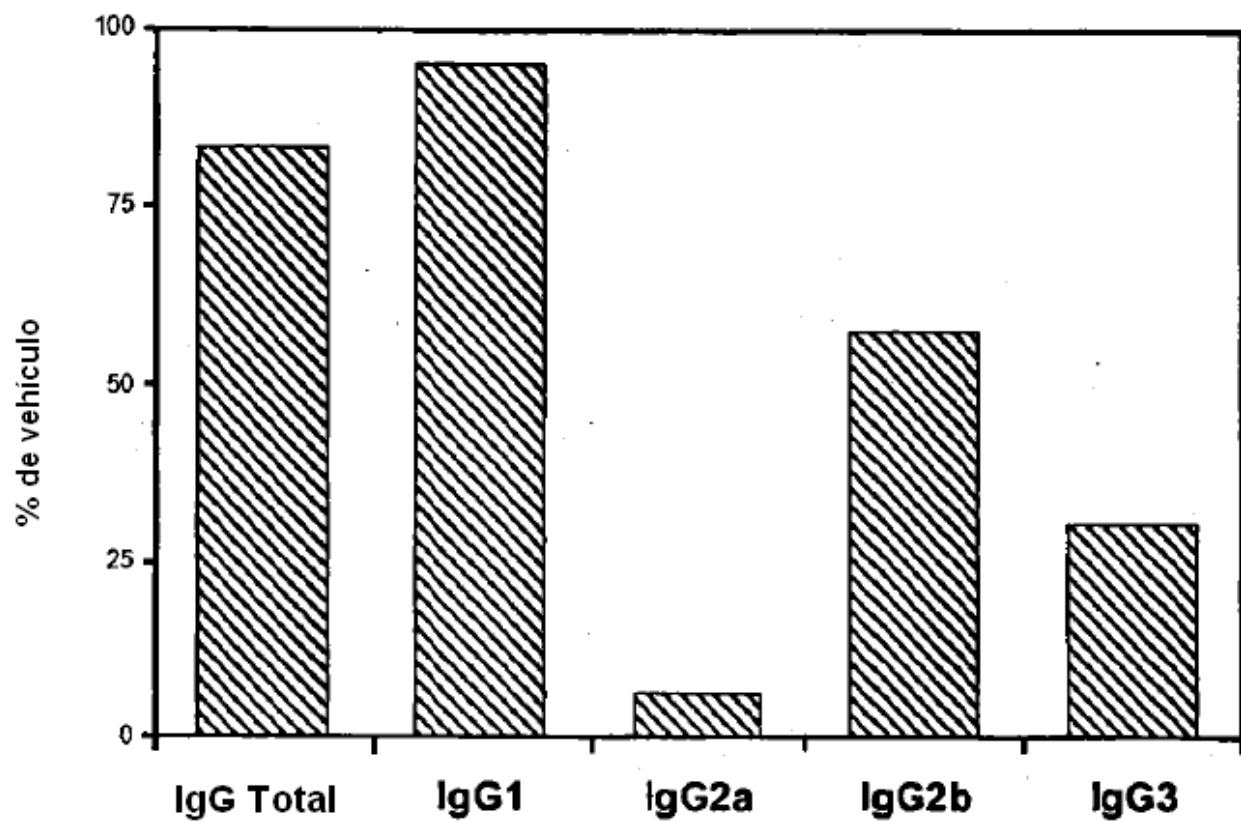


FIG. 3

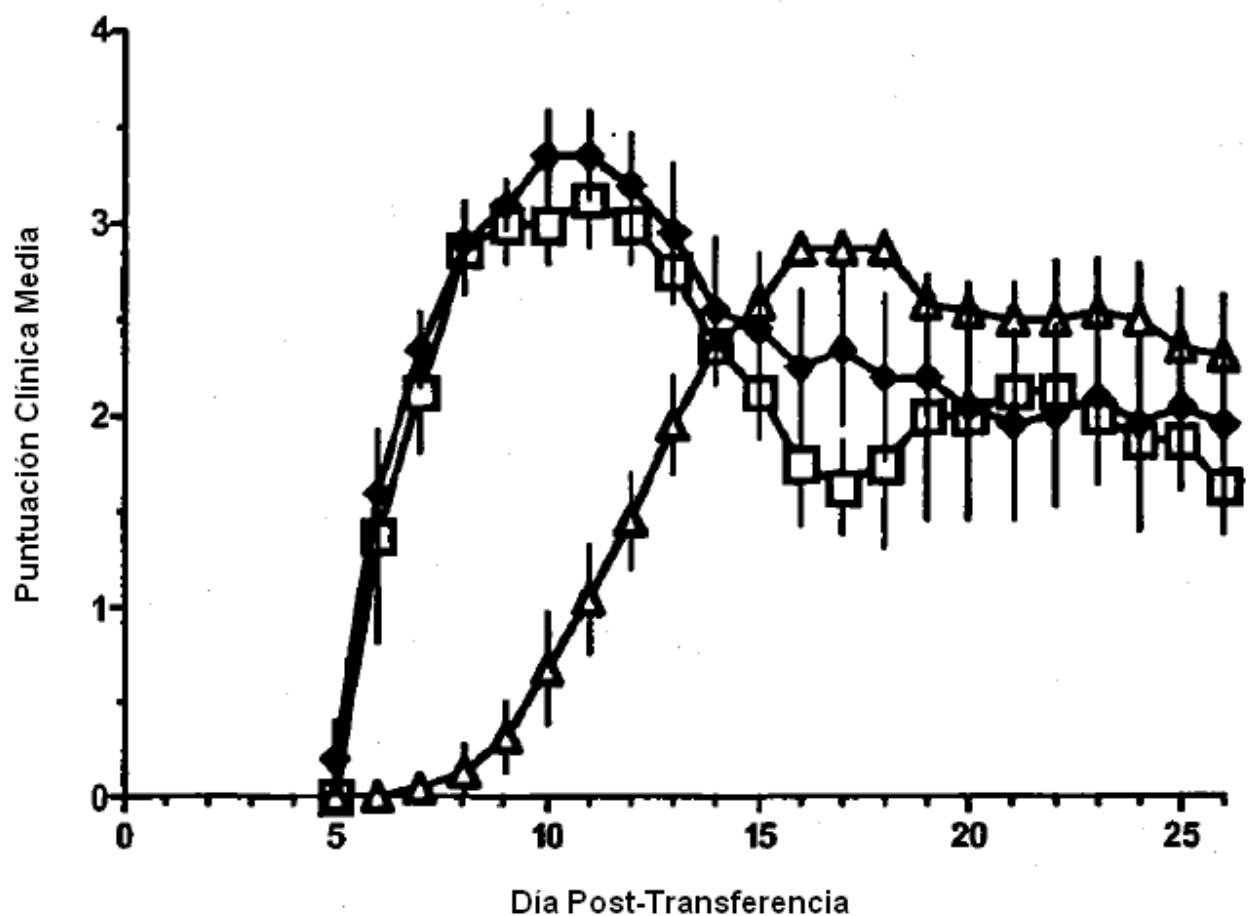


FIG. 4

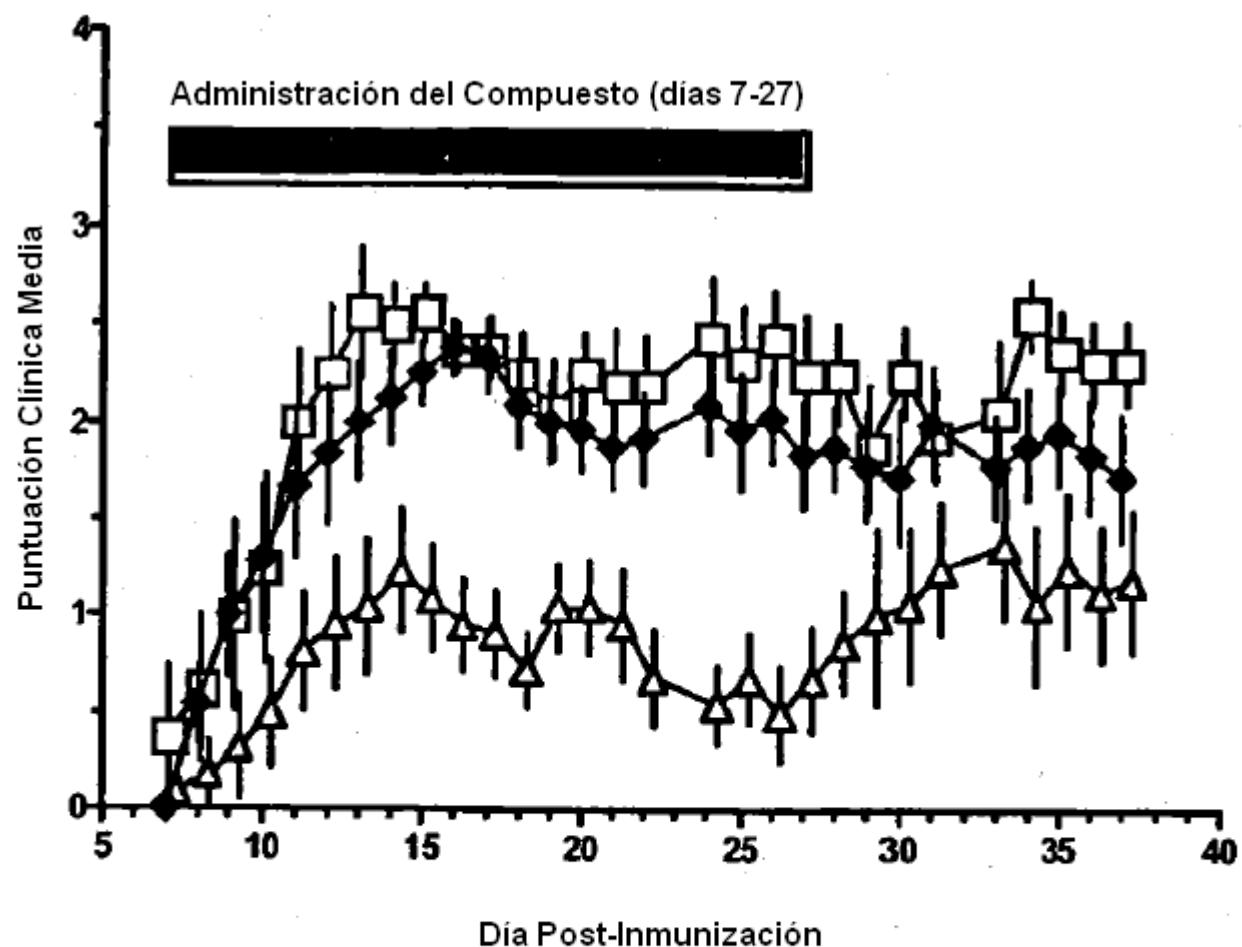


FIG. 5

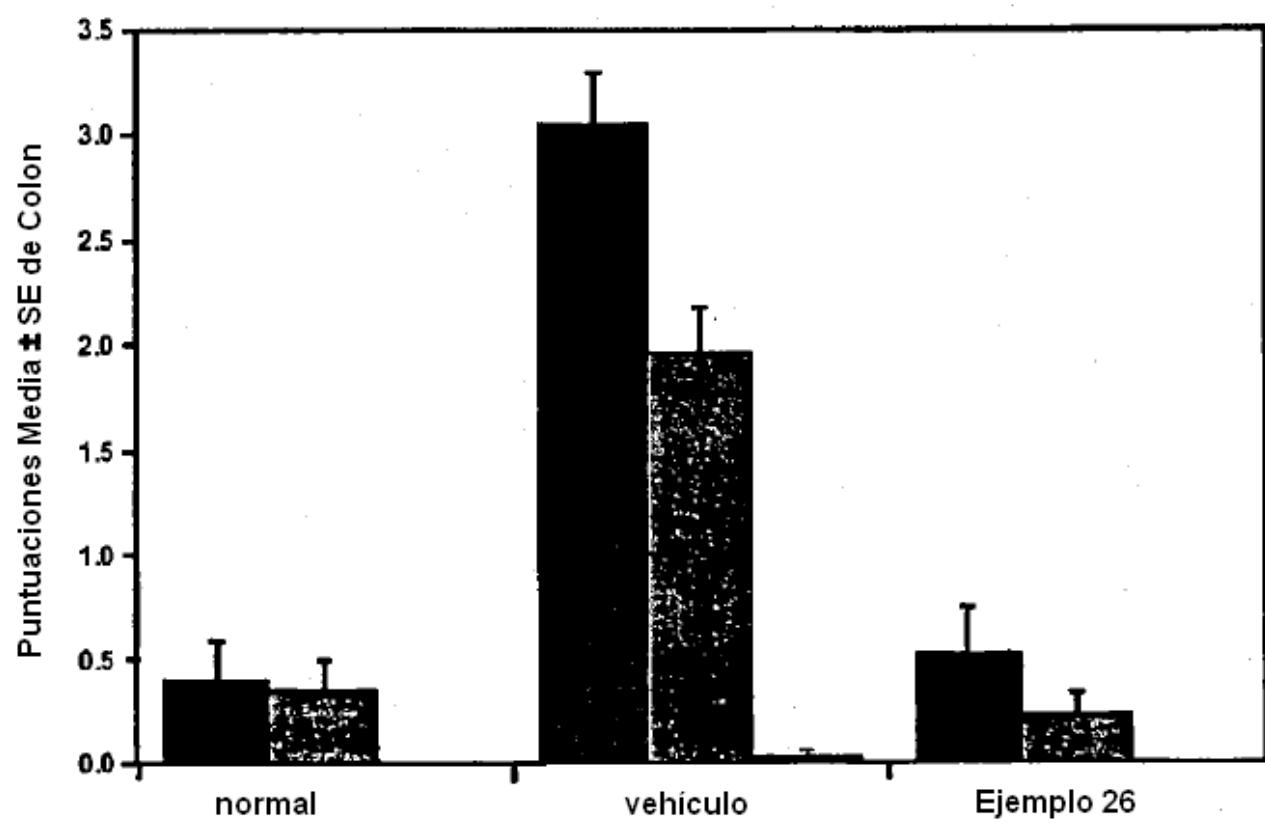


FIG. 6

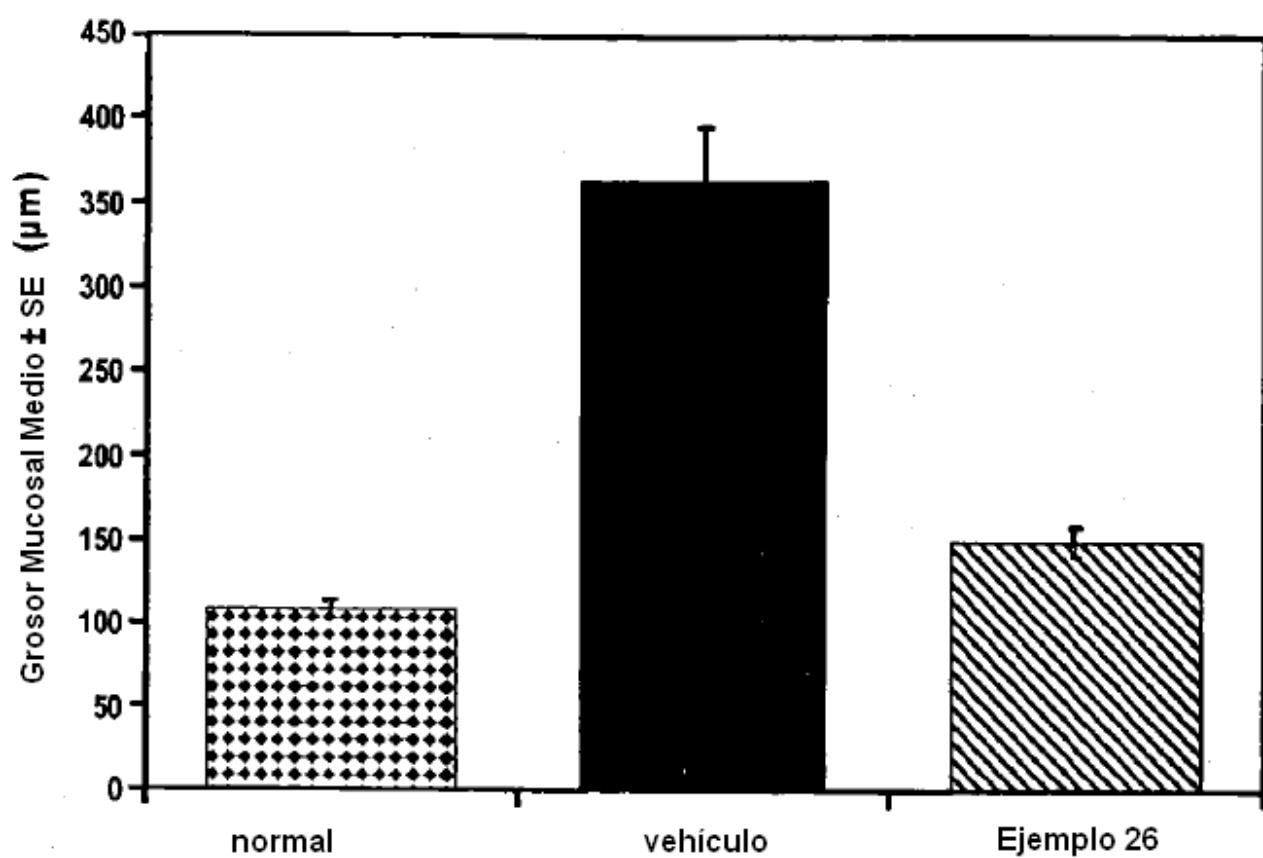


FIG. 7

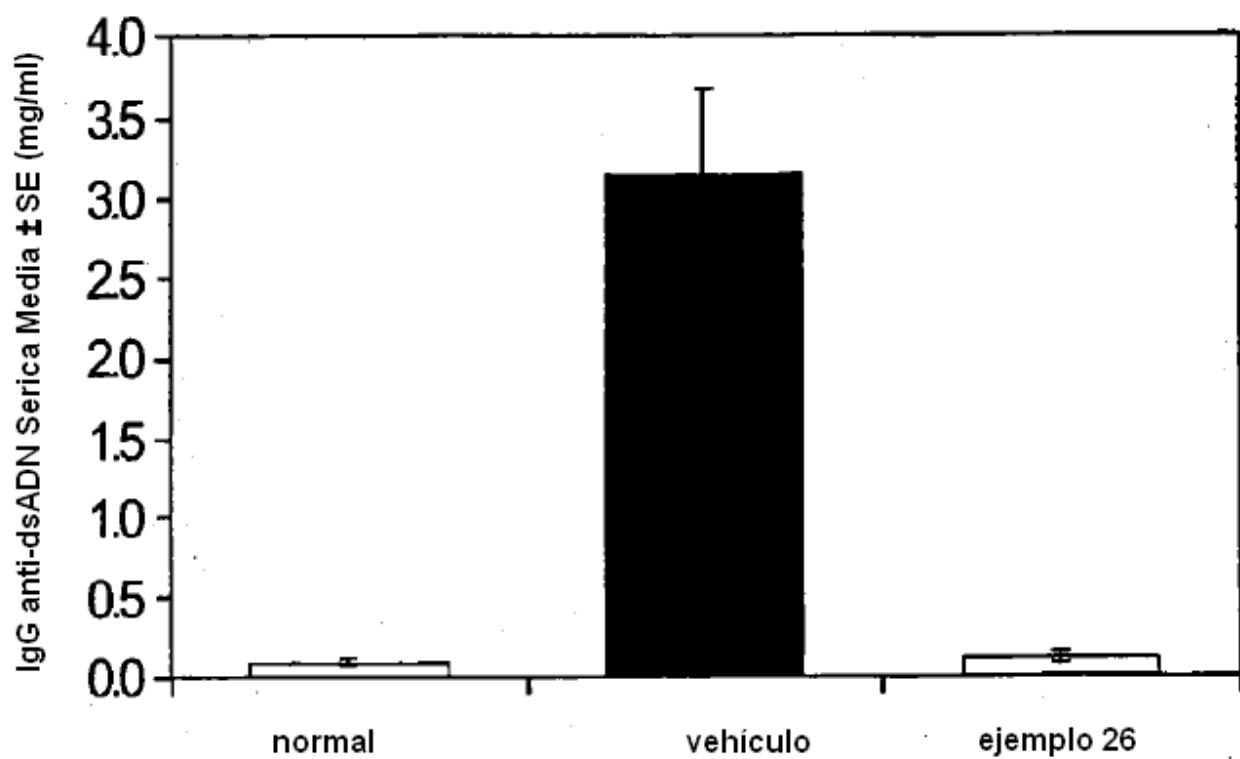


FIG. 8

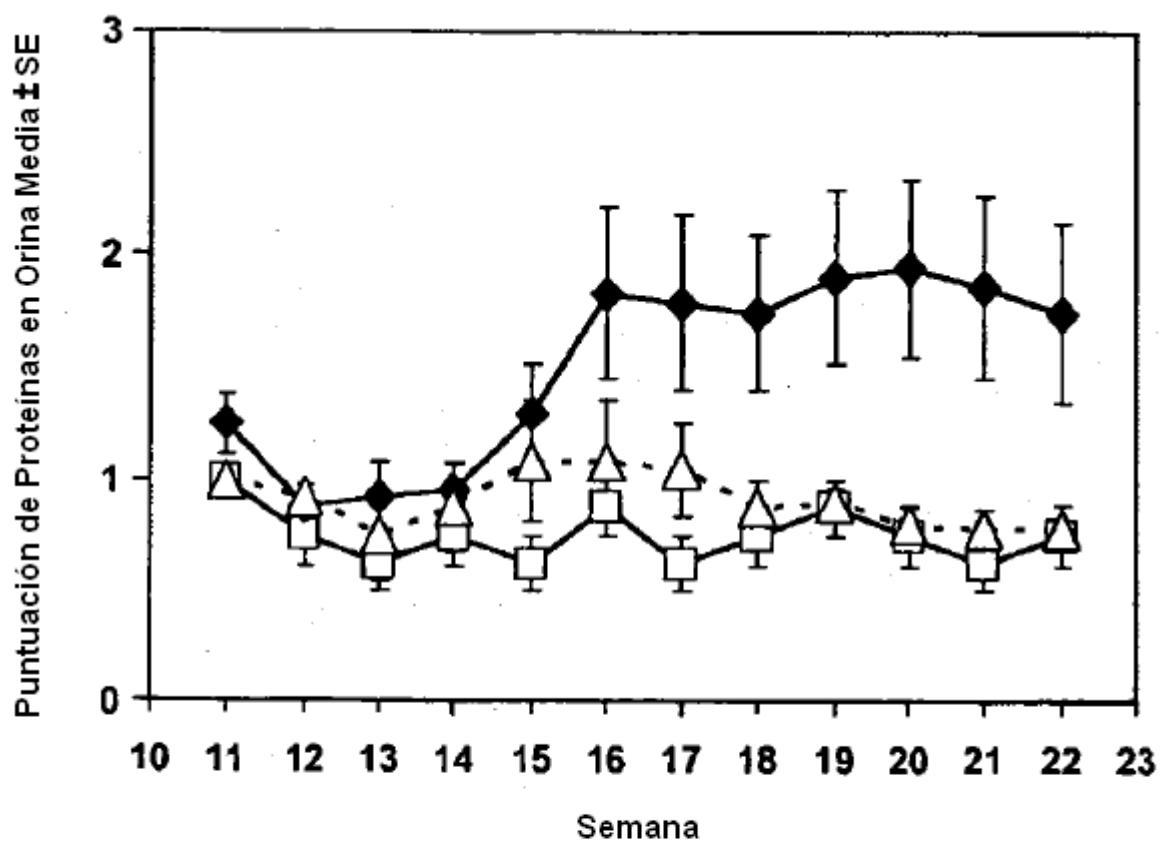


FIG. 9