

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 259**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2012 PCT/EP2012/074446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2012 E 12809140 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2788349**

54 Título: **Inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

09.12.2011 EP 11192871
10.10.2012 EP 12187931

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2017

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

VAN NIEL, MONIQUE BODIL;
RAY, NICHOLAS CHARLES;
ALCARAZ, LILIAN;
PANCHAL, TERRY AARON;
JENNINGS, ANDREW STEPHEN ROBERT;
ARMANI, ELISABETTA;
CRIDLAND, ANDREW PETER y
HURLEY, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 612 259 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

Inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son inhibidores de MAPK p38, útiles como agentes anti-inflamatorios en el tratamiento, *inter alia*, de enfermedades del tracto respiratorio.

5 **Antecedentes de la invención**

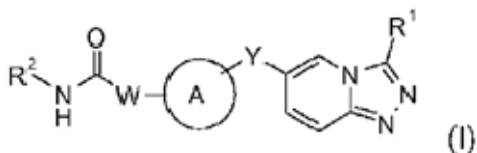
Las proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) constituyen una familia de serina/treonina cinasas dirigidas a la prolina que activan sus sustratos por fosforilación dual. Existen cuatro isoformas humanas conocidas de la MAPK cinasa p38, p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las cinasas p38, que también se conocen como proteínas de unión a fármacos anti-inflamatorios supresores de citocinas (CSBP), proteína cinasas activadas por estrés (SAPK) y RK, son responsables de la fosforilación (Stein y col., Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298) y los factores de activación de la transcripción (tales como ATF-2, MAX, CHOP y C/ERPb) así como otras cinasas (tal como MAPKAP-K2/3 o MK2/3), y se activan por sí mismas por estrés físico y químico (por ejemplo, UV, estrés osmótico), citocinas pro-inflamatorias y lipopolisacáridos bacterianos (LPS) (Herlaar E. y Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447). Se ha demostrado que los productos de la fosforilación de p38 median en la producción de citocinas inflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina-1 (IL-1), y ciclooxigenasa 2 (COX-2). También se sabe que la IL-1 y TNF α estimulan la producción de otras citocinas pro-inflamatorias tales como IL-6 e IL-8.

La IL-1 y TNF α son sustancias biológicas producidas por una variedad de células, tal como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que la IL-1 interviene en una variedad de actividades biológicas que se cree que son importantes en la inmunorregulación y otras afecciones fisiológicas tales como la inflamación (por ejemplo, Dinarello y col., Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51). La producción excesiva o no regulada de TNF (particularmente TNF α) se ha implicado en la mediación o exacerbación de varias enfermedades, y se cree que el TNF puede producir o contribuir a los efectos de la inflamación en general. La IL-8 es un factor quimiotáctico producido por varios tipos celulares que incluyen células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales está inducida por la IL-1, TNF, o lipopolisacáridos (LPS). La IL-8 estimula varias funciones *in vitro*. Se ha demostrado que tiene propiedades de quimioatracción para neutrófilos, linfocitos T y basófilos. El aumento en la producción de IL-8 también es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio *in vivo*.

La inhibición de la transducción de la señal mediante p38, que junto con IL-1, TNF e IL-8 descritos anteriormente también es necesaria para la síntesis y/o acción de varias proteínas pro-inflamatorias adicionales (por ejemplo, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina), se espera que será una mecanismo altamente eficaz para regular la excesiva activación destructora del sistema inmunitario. Esta expectativa está apoyada por las potentes y diversas actividades anti-inflamatorias descritas para los inhibidores de la cinasa p38 (Badger y col., J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453-1461; Griswold y col, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-229). En particular, los inhibidores de la cinasa p38 se han descrito como agentes potenciales para tratar la artritis reumatoide. Además de las uniones entre la activación de p38 y la inflamación crónica y la artritis, también existen datos que implican la p38 en un papel en la patogénesis de enfermedades de vías aéreas en particular EPOC y asma. Los estímulos estresantes (que incluyen el humo del tabaco, las infecciones y productos oxidantes) pueden producir inflamación en el entorno pulmonar. Se ha demostrado que los inhibidores de p38 inhiben el TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-5 y IL-13 de vías aéreas inducidos por LPS y ovoalbúmina (Haddad y col, Br. J. Pharmacol., 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood y col, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902; Duan y col., 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578; Escott y col Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176; Underwood y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293, 281-288). Además, inhiben significativamente la neutrofilia y la liberación de MMP-9 en modelos animales de humo de cigarrillo u ozono, LPS. También existe un cuerpo significativo de datos preclínicos que resaltan los beneficios potenciales de la inhibición de la cinasa p38 que podría ser relevante en el pulmón (Lee y col., Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Por lo tanto, la inhibición terapéutica de la activación de p38 puede ser importante en la regulación de la inflamación de vías aéreas.

La implicación de la ruta MAPK p38 en varias enfermedades ha sido revisada por P. Chopra y col (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425). Se cree que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades mediadas por p38 tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoconstricción aguda o crónica, bronquitis, daño pulmonar aguda y bronquiectasia, hipertensión arterial pulmonar, tuberculosis, cáncer de pulmón, inflamación generalizada (por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria), artritis, neuroinflamación, dolor, fiebre, enfermedades fibróticas, trastornos y enfermedades pulmonares (por ejemplo, daño alveolar hiperóxico), enfermedades cardiovasculares, daño por reperfusión post-isquémica y fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía, ictus, isquemia, daño por reperfusión, daño por reperfusión renal, edema cerebral, neurotraumatismo y traumatismo cerebral, trastornos neurodegenerativos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad hepática y nefritis, afecciones gastrointestinales, enfermedades ulcerativas, enfermedades de Crohn, enfermedades oftálmicas, afecciones oftalmológicas, glaucoma, lesión aguda del tejido ocular y traumatismos oculares, diabetes, nefropatía diabética, afecciones relacionadas con la piel, mialgias debidas a infección, gripe, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmunitaria, rechazo de trasplantes, enfermedades con resorción ósea, esclerosis múltiple, psoriasis, eccema, trastornos del sistema

- reproductor femenino, afecciones patológicas (pero no malignas), tales como hemangiomas, angiofibroma de la nasofaringe, y necrosis avascular del hueso, tumores/neoplasias benignas y malignas que incluyen cáncer, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico (SLE), angiogénesis incluyendo neoplasia, hemorragia, coagulación, daños por radiación, y/o metástasis. La liberación crónica de TNF activo puede producir caquexia y anorexia, y el TNF puede ser letal. El TNF también se ha implicado en enfermedades infecciosas. Estas incluyen por ejemplo, malaria, infección micobacteriana y meningitis. También se incluyen infecciones víricas, tales como VIH, virus de gripe, y virus del herpes, incluyendo el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zoster (VVZ), virus de Epstein Barr, virus del herpes humano 6 (VHH-6), herpesvirus humano 7 (VHH7), herpesvirus humano 8 (VHH8), pseudorrabia y rinotraqueítis, entre otros.
- 10 Los inhibidores de la Cinasa p38 han sido revisados por G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes y col. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez y col (Expert Opinions on Therapeutics Patents, 2005, 15, 801-816) y L. H. Pettus y R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Los inhibidores de cinasa p38 que contienen un motivo triazolopiridina se conocen en la técnica, por ejemplo, documentos WO07/091152, WO04/072072, WO06/018727.
- 15 La solicitud de patente internacional WO2010/094956 desvela derivados de triazolopiridina de fórmula (I) que son inhibidores de MAP cinasa p38:



En dichos compuestos, A representa un radical arileno divalente opcionalmente sustituido, un radical heteroarileno, un radical cicloalquileno (C3-C6) que tiene 5 o 6 átomos en anillo o un radical piperidinileno.

- 20 Se dice que los compuestos son útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio.

El objetivo de la presente invención es identificar nuevos inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 que sean útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas del tracto respiratorio.

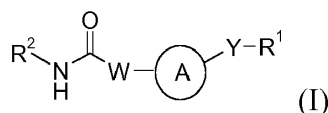
- 25 Otro objetivo de la presente invención es identificar nuevos inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno p38 que presenten un perfil de desarrollo apropiado en administración inhalatoria para tratar eficazmente las enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas. Se tiene que entender que dicho perfil se puede conseguir de diferentes maneras, por modulación de sus propiedades específicas; a modo de ejemplo, se podría conseguir por administración de una dosis baja eficaz del fármaco limitando de esta manera los efectos secundarios o por medio de una acción de larga duración en los pulmones que pueda reducir la frecuencia de administración.

30 Breve descripción de la invención

- Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 ("MAPK p38", "cinasa p38" o "p38"), que incluyen la cinasa p38 α , y son inhibidores de la producción de citocinas y quimiocinas incluyendo la producción de TNF α e IL-8. Tienen varias aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente enfermedades de las vías aéreas alérgicas y no alérgicas, más particularmente enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC") y asma. Por lo tanto son particularmente adecuados para el suministro pulmonar, por inhalación por la nariz o la boca.

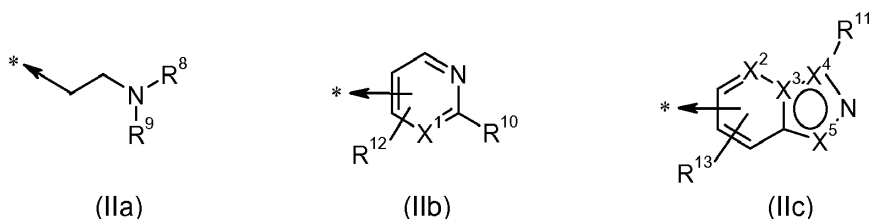
35 Descripción de la invención

- 40 De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que;

- 45 **W** es NH;
Y es O;
R¹ es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc):



cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R^8 y R^9 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico saturado o bicíclico condensado o espiro de 5-11 miembros opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; en la que dichos grupos alquilo C₁-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halo;

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es independientemente un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -(CH)- o un grupo -NH-; de tal forma que cada combinación de los mismos forma un sistema anular aromático;

R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: Hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -N(R^C)(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, -OR^C, -SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquil C₃-C₆), y heterocicloalquilcarbonilo C₃-C₇; en la que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-(alquilenos C₂-C₆)-, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo en los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo;

R^{11} está unido a X^4 y se selecciona entre un grupo que consiste en:

Hidrógeno; -CN; alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre -CN, -OR^C, -SR^C, halo; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -N(R^C)(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^AR^B), -C(O)N(R^AR^B), -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo, en la que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-(alquilenos C₂-C₆)-, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo en los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos R^{25} que están independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo; o

R^{11} está unido a X^4 y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con un grupo seleccionado en la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo -CN; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -OR^C, -SR^C o halo; -N(R^C)(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquilenos C₂-

5 C_6)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂R^D, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo, en la que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₂-C₆)-, -(cicloalquileno C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo en los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos R²⁵ que se seleccionan independientemente en el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo;

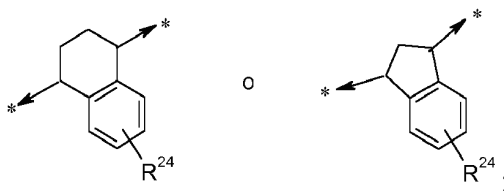
10 R^A y R^B son cada vez que aparecen independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN o halo; como alternativa, R^A y R^B, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico heterocíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN o halo; y cuyo anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en la que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN, o halo; y/o R^A y R^B puede unirse a un átomo de carbono de la porción -(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₂-C₆)- o -(cicloalquileno C₃-C₇)- del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

15 R^C es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^D, -CN o halo;

20 R^D es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

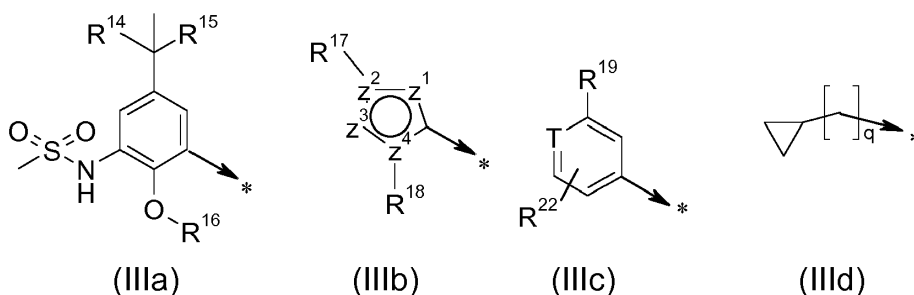
25 R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halógeno;

30 A es un radical cicloalquileno divalente que tiene 5 o 6 átomos en el anillo; estando dicho anillo de cicloalquileno unido a W e Y, y condensado a un anillo de fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, estando dicho anillo de fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R²⁴; y en la que dicho radical cicloalquileno divalente tiene la fórmula



35 R²⁴ está cada vez que aparece independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, halógeno y ciano;

R² es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId):



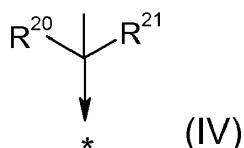
en las que

40 R¹⁴ se selecciona en el grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente -CH₃ o -C₂H₅;

45 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en: un par solitario de electrones, hidrógeno, -CF₃, -NR^ER^F, -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo en las que cualquiera de dichos -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o halo; o

R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



en la que

R^{20} se selecciona en el grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

R^{21} es -CH₃ o -C₂H₅;

o

R^{20} y R^{21} , como se han definido anteriormente, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

cada uno de R^E y R^F es independientemente alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^G, -CN o halo; como alternativa, R^E y R^F pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^G, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^G, -CN o halo; y cuyo anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en la que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R^G es hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

R^{18} se selecciona en el grupo que consiste en: un par solitario de electrones, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dichos arilo, heteroarilo, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -COOR^M, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), -S-(cicloalquilo C₃-C₆), -NR^HR^J, -N(R^L)(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -(alquilenilo C₁-C₆)-NR^HR^J, -(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -O-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -S-(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -S-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(alquilenilo C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenilo C₂-C₆)-OR^M, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)C(O)N(R^HR^J), -C(O)N(R^HR^J), -N(R^L)C(O)N(R^L)-(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenilo C₂-C₆)-OR^M, -O-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-OR^M, -S-(alquilenilo C₂-C₆)-OR^M, -S-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenilo C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenilo C₂-C₆)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenilo C₂-C₆)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenilo C₂-C₆)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenilo C₃-C₇)-OR^M, -S(O)₂N(R^HR^J), -N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, OR^L, SR^L, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilenilo C₁-C₆)-, -(alquilenilo C₂-C₆)-, -(cicloalquilenilo C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) en los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^L o halo;

R^H y R^J , son cada vez que aparecen independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^M, CN o halo;

como alternativa, R^H y R^J pueden ser también junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^M, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^M, CN o halo; y cuyo anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en la que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^M, CN, o halo;

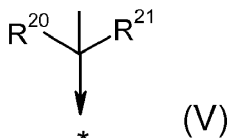
y/o R^H y R^J pueden estar unidos a un átomo de carbono de la porción -(alquilenilo C₁-C₆)-, -(alquilenilo C₂-C₆)- o -(cicloalquilenilo C₃-C₇)- del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

R^L es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^M, -CN o halo;

R^M es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho

alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, -CN o halo;
z¹, **z**², **z**³, y **z**⁴ se seleccionan independientemente en el grupo que consiste en: C, N, S, O, un grupo -CH-, y un grupo -NH-, en tal combinación que el anillo resultante formado es un sistema aromático;
R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -CF₃, -NR^ER^F, -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo en la que cualquiera de dichos -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o halo; o
R¹⁹ es un grupo de fórmula general (V)

5

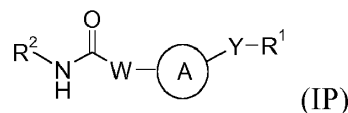


10

en la que **R**²⁰, **R**²¹, **R**^E y **R**^F son como se han definido anteriormente;
T es -N= o -CR²³=;
R²³ es H, halo, -CH₃, o -CN;
R²² es H, halo, -CH₃, o -CN;
q es 0, 1, 2 o 3.

15

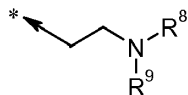
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



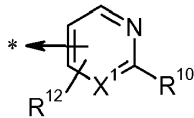
en la que;

20

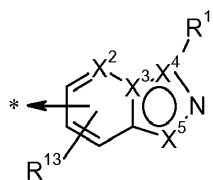
W es NH;
Y es O
R¹ es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc);



(IIa)



(IIb)



(IIc)

25

cada uno de **R**⁸ y **R**⁹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o **R**⁸ y **R**⁹ pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico saturado o bicíclico condensado o espiro de 5-11 miembros opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; en las que dichos grupos alquilo C₁-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halo;

30

cada uno de **X**¹, **X**², **X**³, **X**⁴ y **X**⁵ es independientemente un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -CH- o un grupo -NH-; de tal forma que cada combinación de los mismos forma un sistema anular aromático;

35

R¹⁰ se selecciona entre un grupo que consiste en: Hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -N(R^C)(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -O-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquil C₃-C₆)-, y heterocicloalquilcarbonilo C₃-C₇, en la que cualquiera de dichos alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), heterocicloalquil-(cicloalquilo C₃-C₆) y heterocicloalquilcarbonilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo.

45

R¹¹ está unido a **X**⁴ y se selecciona entre un grupo que consiste en:

Hidrógeno; -CN; alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre -CN, -OR^C, -SR^C, halo; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -N(R^C)(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^AR^B), -C(O)N(R^AR^B), -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆), heterocicloalquilcarbonilo C₃-C₇, en la que cualquiera de dichos alquileo, cicloalquileo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), heterocicloalquil-(cicloalquilo C₃-C₆) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo; o

R¹¹ está unido a X⁴ y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con un grupo seleccionado en la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo -CN; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -OR^C, -SR^C o halo; -N(R^C)(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆), heterocicloalquilcarbonilo C₃-C₇, en la que cualquiera de dichos alquileo, cicloalquileo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), heterocicloalquil-(cicloalquilo C₃-C₆) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo;

R^A y **R^B** son cada vez que aparecen independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN o halo; como alternativa, **R^A** y **R^B**, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR^D, CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, OR^D, CN o halo; y cuyo anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ en la que cualquiera de dicho alquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN, o halo; y/o **R^A** y **R^B** puede unirse a un átomo de carbono de la porción alquileo o cicloalquileo del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

R^C es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^D, -CN o halo;

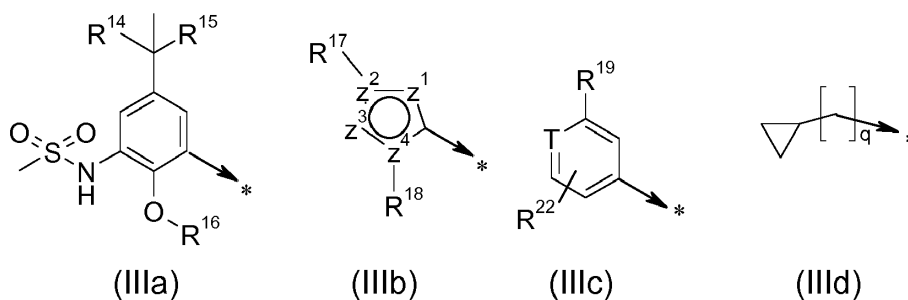
R^D es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

R¹² y **R¹³** son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halógeno;

A es un radical cicloalquileo divalente que tiene 5, 6 o 7 átomos en el anillo; estando dicho anillo de cicloalquileo unido a W e Y, y condensado a un anillo de fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, estando dicho anillo de fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R²⁴;

R²⁴ está cada vez que aparece independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, halógeno y ciano;

R² es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId):



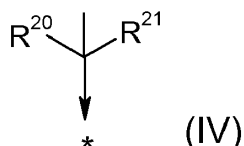
en las que

R^{14} se selecciona en el grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

5 R^{15} y R^{16} son independientemente -CH₃ o -C₂H₅;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par solitario de electrones, hidrógeno, -CF₃, -NR^ER^F, -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo en las que cualquiera de dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o halo; o

10 R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



en la que

R^{20} se selecciona en el grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

15 R^{21} es -CH₃ o -C₂H₅;

o;

R^{20} y R^{21} , como se han definido anteriormente, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

20 cada uno de R^E y R^F es independientemente alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^G, -CN o halo; como alternativa, R^E y R^F pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^G, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^G, -CN o halo; y que anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ en la que cualquiera de dicho alquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇;

R^G es hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

30 R^{18} se selecciona en el grupo que consiste en: par solitario de electrones, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) o (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dicho arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), o heterocicloalquil-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -COOR^M, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), -S-(cicloalquilo C₃-C₆), -NR^HR^J, -N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)C(O)N(R^HR^J), -C(O)N(R^HR^J), -N(R^L)C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -S(O)₂N(R^HR^J), -N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, OR^L, SR^L, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dicho alquilo, cicloalquilo, alquilenos, cicloalquilenos, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), y (heterocicloalquil)-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OR^L o halo;

50 R^H y R^J , son cada vez que aparecen independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, OR^M, CN o halo;

como alternativa, R^H y R^J pueden ser también junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR^M , CN, halo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^M , CN o halo; y que anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 en la que cualquiera de dicho alquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-OR^M$, $-CN$, o halo; y/o R^H y R^J pueden unirse a un átomo de carbono de la porción alqueno o cicloalqueno del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

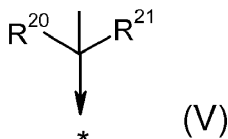
R^L es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_3 , OR^M , CN o halo;

R^M es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, CN o halo;

z^1 , z^2 , z^3 , y z^4 se seleccionan independientemente en el grupo que consiste en: C, N, S, O, un grupo $-CH-$, y un grupo $-NH-$, en tal combinación que el anillo resultante formado es un sistema aromático;

R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CF_3$, $-NR^{E,F}$, $-(cicloalquilo C_3-C_7)$, $-(heterocicloalquilo C_3-C_7)$, arilo o heteroarilo en la que cualquiera de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , o halo o;

R^{19} es un grupo de fórmula general (V)



en la que R^{20} , R^{21} , R^E y R^F son como se han definido anteriormente;

T es $-N=$ o $-CR^2_3=$;

R^{23} es H, halo, $-CH_3$, o $-CN$;

R^{22} es H, halo, $-CH_3$, o $-CN$;

q es 0, 1, 2 o 3.

En otro aspecto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se prefieren particularmente composiciones que se adaptan para administración pulmonar por inhalación.

En otro aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la actividad de MAP cinasa p38. El tratamiento de las enfermedades de vías aéreas obstructivas o inflamatorias es un uso preferido. Todas las formas de enfermedades de vías aéreas obstructivas o inflamatorias son tratables potencialmente con los compuestos de la presente invención, en particular una enfermedad de vías aéreas obstructiva o inflamatoria que es un miembro que se selecciona de entre el grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, asma, EPOC, EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por obstrucción de vías aéreas progresiva, irreversible, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), exacerbación de hiperreactividad de vías aéreas como consecuencia de otra terapia farmacológica y enfermedad de vías aéreas que se asocia con hipertensión pulmonar, enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen fibrosis quística, bronquiectasia, y fibrosis pulmonar (idiopática). Se anticipa una eficacia cuando se administran inhibidores de cinasa p38 localmente en el pulmón (por ejemplo por inhalación y suministro intranasal) o por vía sistémica (por ejemplo, por suministro oral, intravenoso y subcutáneo).

Terminología

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_x-C_y " en el que x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Por lo tanto, cuando x es 1 e y es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

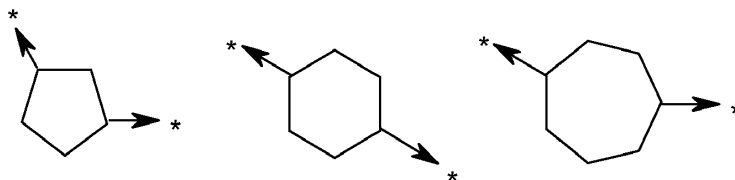
Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo C_x-C_y " se refiere al grupo anterior "alquilo C_x-C_y ", en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo C_x-C_y " se refiere al grupo anterior "alquilo C_x-C_y ", en la que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquileo C_x-C_y ", en la que x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo C_x-C_y que tiene en total dos valencias sin satisfacer, tal como un radical metileno divalente.

Como se usa en el presente documento, el término "carbocíclico" se refiere a un radical mono, bi o tricíclico que tiene hasta 16 átomos en el anillo, cada uno de los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C_z-C_k " en el que z y k son números enteros se refiere a un radical monocíclico saturado carbocíclico que tiene de z a k átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Están comprendidos dentro del alcance del término "cicloalquilo C_z-C_k ", los radicales que tienen dos valencias sin satisfacer en el mismo átomo de carbono que unirá cualquier grupo alquilo C_x-C_y , alquileo C_x-C_y -cicloalquilo C_z-C_k -cicloalquileo C_z-C_k , heterocicloalquilo C_z-C_k , heterocicloalquil C_z-C_k -alquilo C_x-C_y , heterocicloalquil C_z-C_k -cicloalquilo C_z-C_k o heterocicloalquilcarbonilo (C_z-C_k) mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno situados en el mismo carbono. En tales circunstancias, este radical forma un sistema gemdisustituido o espiro junto con el grupo alquilo C_x-C_y , alquileo C_x-C_y -cicloalquilo C_z-C_k -cicloalquileo C_z-C_k , heterocicloalquilo C_z-C_k , heterocicloalquil C_z-C_k -alquilo C_x-C_y , heterocicloalquil C_z-C_k -cicloalquilo C_z-C_k o heterocicloalquilcarbonilo (C_z-C_k) al que está unido.
- 10
- 15 El término "radical cicloalquileo C_z-C_k " se refiere a un radical cicloalquilo C_z-C_k que tiene dos valencias sin satisfacer en diferentes átomos de carbono del ciclo como se indica a continuación:



- 20 Como se usa en el presente documento, el término no calificado "arilo" se refiere a un radical mono o bicíclico carbocíclico aromático, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos monocíclicos carbocíclicos que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Son ilustrativos de dichos radicales fenilo, bifenilo y naftilo.

- 25 Como se usa en el presente documento, el término no calificado "heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye radicales que tienen dos anillos monocíclicos de este tipo, o un anillo monocíclico de este tipo y un anillo de arilo monocíclico, que se condensan a través de un enlace común. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo de 5,6 miembros son: tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo de 8,10 miembros son: benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo e indazolilo.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término no calificado "heterociclilo" o "heterocíclico" y se refiere a un radical saturado mono, bi o tricíclico no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O. En el caso de sistemas heterocíclicos bicíclicos, se incluyen dentro del alcance del término sistemas bicíclicos condensados, espiro y puenteados. En particular, el término "heterocicloalquilo C_z-C_k " se refiere a grupos monocíclicos cicloalquilo (C_z-C_k), en los que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, N, NH, S u O). Los ejemplos de heterocicloalquilo (C_z-C_k) incluyen pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.
- 35

Por analogía, el término "heterocicloalquileo C_z-C_k ", se refiere a un radical divalente heterocicloalquilo C_z-C_k , en el que heterocicloalquilo C_z-C_k es como se ha definido anteriormente.

- 40 El término "heterocicloalquil C_z-C_k -alquilo C_x-C_y " se refiere al grupo anterior "alquilo C_x-C_y " en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más grupos "heterocicloalquilo C_z-C_k ". Se comprenden dentro del alcance del término "heterocicloalquil C_z-C_k -alquilo C_x-C_y " sistemas donde dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en el grupo "alquilo C_x-C_y " se reemplazan por un grupo "heterocicloalquilo C_z-C_k ". Por lo tanto, dicho radical forma un sistema "heterocicloalquil C_z-C_k -alquilo C_x-C_y " gemdisustituido, tal como un radical 1,2-dimetilpirrolidin-2-ilo.

- 45 El término "heterocicloalquil C_z-C_k -cicloalquilo C_z-C_k " se refiere al grupo anterior "cicloalquilo C_z-C_k " en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más grupos "heterocicloalquilo C_z-C_k ".

La expresión "cicloalquilcarbonilo (C_z-C_k)" se refiere a grupos cicloalquil (C_z-C_k)-CO- en los que el grupo "cicloalquilo (C_z-C_k)" tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

La expresión "heterocicloalquilcarbonilo (C_z-C_k)" se refiere a grupos heterocicloalquil (C_z-C_k)-CO- en los que el grupo "heterocicloalquilo (C_z-C_k)" tiene el significado que se ha definido anteriormente.

- 50 Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas,

diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, formas ceto y enol. A menos que se indique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado dichos isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, dichos isómeros pueden prepararse mediante la aplicación de la adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

A lo largo de toda la memoria descriptiva, el uso de un asterisco "*" en la definición de una fórmula estructural, indica el punto de unión para el grupo radical al resto de la molécula.

10 Como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye sales de adición de bases, de adición de ácidos y de amonio. Como se ha mencionado brevemente, los compuestos anteriores de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos sódicos y potásicos; hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo, *N*-metil-*D*-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-

15 metano, *L*-arginina, *L*-lisina, *N*-etil piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácidos hidrohálicos, tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo, con ácidos acético, fórmico, trifluoroacético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, *p*-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico,

20 glutámico, láctico, y mandélico, y similares. Los compuestos (I) que tienen un nitrógeno básico, también pueden formar sales de amonio cuaternario con un contraión farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, cloruro, bromuro, acetato, formiato, *p*-toluenosulfonato, succinato, hemi-succinato, naftaleno-bis sulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, xinafoato, y similares. Para una revisión sobre sales, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 Se espera que los compuestos de la invención puedan prepararse en forma de hidratos, y solvatos. Cualquier referencia en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones en el presente documento, a "compuestos a los que la invención se refiere" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos", y similares, incluye referencia a sales hidratos, y solvatos de dichos compuestos. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica

30 de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos individuales de la invención pueden existir en varias formas polimórficas y pueden obtenerse en diferentes hábitos cristalinos o co-cristalinos, y pretenden incluirse dentro del significado de la expresión "compuestos de la invención".

35 Los compuestos también pueden administrarse en forma de profármacos de los mismos. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos que pueden ser activos por derecho propio o pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica pueden convertirse, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de la invención que tengan la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel

40 Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V.J. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen y J. Østergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 3ª Edición, 2002, Taylor y Francis).

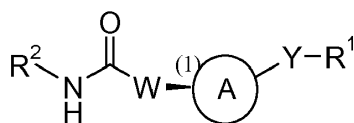
Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "profármacos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Dichos ejemplos pueden ser un profármaco de un grupo carboxilo (tal como -CO-O-CH₂-O-CO-tBu como se usa en el profármaco de pivampicilina de ampicilina), una amida (-CO-NH-CH₂-NAlk₂) o una amidina (-C(=N-O-CH₃)-NH₂).

Realizaciones de la invención

50 Debe apreciarse que todos los grupos preferidos o realizaciones que se describen a continuación para los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse también a compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF) como se define a continuación *mutatis mutandis*.

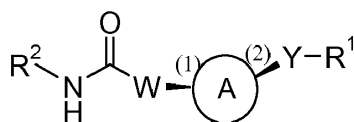
En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), que son los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en la que el centro estereogénico de carbono en la porción cicloalqueno del anillo A que está unido al grupo W e identificado con el número (1) a continuación, posee la configuración absoluta representada

55 a continuación:



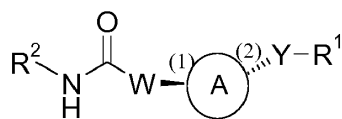
(Ia)

5 En otra realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (Ib), que son los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que el centro estereogénico de carbono en la porción cicloalquileo del anillo A que se unen al grupo W e Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



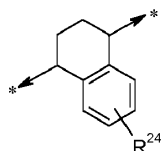
(Ib)

10 En una realización más, se proporcionan los compuestos de fórmula (Ic), que son los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que el centro estereogénico de carbono en la porción cicloalquileo del anillo A que se unen al grupo W e Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



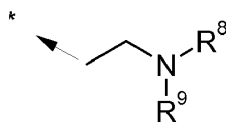
(Ic)

En una realización adicional, A es el grupo:



15 En una realización, R²⁴ no está presente o, si está presente, está cada vez que aparece independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₂, -F, -Cl y ciano; en una realización adicional, R²⁴ no está presente o, si está presente, es cada vez que aparece independientemente Metilo o -F. En una realización más, R²⁴ no está presente.

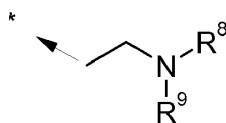
En una realización, R¹ es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

20

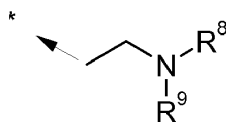
En una realización más, R¹ es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

5 y R⁸ y R⁹ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado o espiro saturado de 5-11 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; en la que dichos grupos alquilo C₁-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halo.

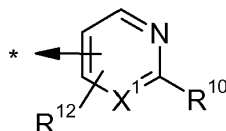
En una realización adicional, R¹ es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

10 y R⁸ y R⁹ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆. Aún en una realización adicional, dicho sistema anular monocíclico saturado es un anillo de morfolina.

En otra realización, R¹ es un grupo de fórmula (IIb):



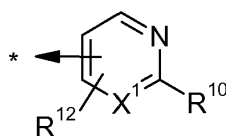
(IIb)

En una realización, X¹ es un grupo -(CH)- o un átomo de nitrógeno. En otra realización, X¹ es un grupo -(CH)-.

15 En una realización, R¹⁰ se selecciona entre un grupo que consiste en: -CN, -C(O)N(R^AR^B), y -N(R^C)C(O)R^C.

En una realización, R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halógeno.

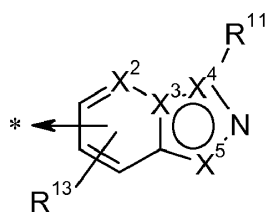
En una realización más, R¹ es un grupo de fórmula (IIb):



(IIb)

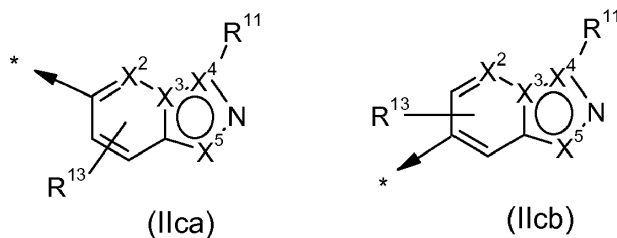
20 en la que X¹ es un grupo -(CH)-, R¹⁰ se selecciona entre un grupo que consiste en: -CN, -C(O)N(R^AR^B), y -N(R^C)C(O)R^C; y R¹² es hidrógeno.

En una realización más, R¹ es un grupo de fórmula (IIc):

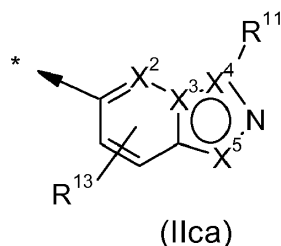


(IIc)

En una realización, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) o (IIcb) que está conectado al grupo Y a través de uno de los carbonos como se indica a continuación:



En otra realización, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X₂



5 En una realización, X⁴ es un átomo de carbono.

En una realización, X⁵ es un átomo de nitrógeno.

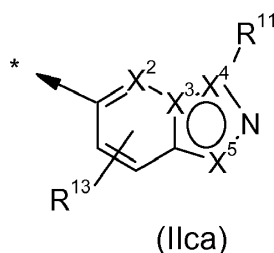
En otra realización, X⁴ es un átomo de carbono, X⁵ es un átomo de nitrógeno, X³ es un átomo de nitrógeno y X² es nitrógeno.

10 En otra realización, X⁴ es un átomo de carbono, X⁵ es un átomo de nitrógeno, X³ es un átomo de nitrógeno y X² es el grupo -CH-.

En otra realización, X⁴ es un átomo de nitrógeno, X⁵ es un grupo -CH-, X³ es un átomo de carbono y X² es el grupo -CH-.

En una realización, R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halógeno.

15 En una realización más, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X₂



y en la que X⁴ es un átomo de carbono, X⁵ es un átomo de nitrógeno, X³ es un átomo de nitrógeno y X² es un grupo -CH-, y R¹³ es hidrógeno.

20 En una realización, R¹¹ se selecciona entre un grupo que consiste en: -NR^AR^B, (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), en la que cualquiera de dicho (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) o -(heterocicloalquilo C₃-C₇) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo.

25 En otra realización, R¹¹ se selecciona entre un grupo que consiste en: -NR^AR^B, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^AR^B, (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), en la que cualquiera de dicho (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) o -(heterocicloalquilo C₃-C₇) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R²⁵ que están independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo.

30 En otra realización, R¹¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que está sustituido con un grupo seleccionado entre: (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), en la que cualquiera de dicho (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) o -(heterocicloalquilo C₃-C₇) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo.

5 En otra realización, R^{11} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que está sustituido con (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) o -(heterocicloalquilo C_3-C_7), en la que cualquier (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6), -(heterocicloalquilo C_3-C_7), puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{25} que están independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo.

En una realización, R^{25} es uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo.

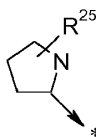
10 En una realización, R^A y R^B son cada vez que aparecen independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^D , CN o halo.

En otra realización, R^A y R^B forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-OR^D$, CN, halo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-OR^D$, $-CN$ o halo.

15 Aún en una realización adicional, R^A y R^B forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-OR^D$, $-CN$, halo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-OR^D$, $-CN$ o halo; y cuyo anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^D , CN, o halo.

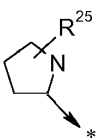
20

En una realización, R^{11} es un grupo:



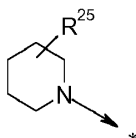
25 en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

En una realización adicional, R^{11} es un grupo:



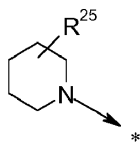
30 en la que R^{25} representa uno o dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 ; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

En una realización, R^{11} es un grupo:



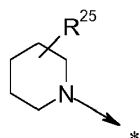
35 en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

En una realización más, R^{11} es un grupo:



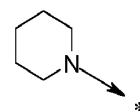
en la que R^{25} representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

5 En una realización más, R^{11} es un grupo:



en la que R^{25} representa uno o dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 ; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

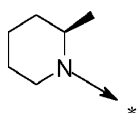
En una realización más, R^{11} es un grupo:



10

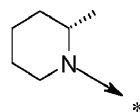
en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

En una realización más, R^{11} es un grupo:



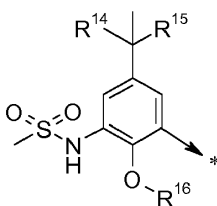
en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

15 Aún en una realización adicional, R^{11} es un grupo:



en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 .

En una realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIa):

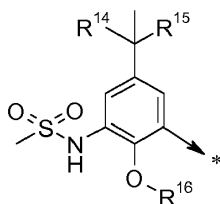


(IIIa)

20 En una realización, R^{14} se selecciona en el grupo que consiste en: $-CH_3$, $-CH_2OH$, o $-CH_2SCH_3$; en otra realización, R^{14} es $-CH_3$.

En una realización, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente -CH₃ o -C₂H₅; en otra realización, R¹⁵ y R¹⁶ son -CH₃.

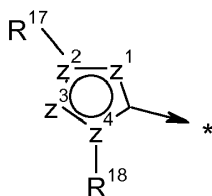
En otra realización, R² es un radical de fórmula (IIIa):



(IIIa)

R¹⁴ es -CH₃, y R¹⁵ y R¹⁶ son -CH₃.

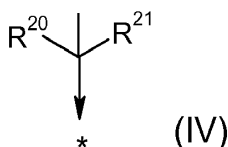
5 En otra realización, R² es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb)

10 En una realización, R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en: un par solitario de electrones, hidrógeno, -CF₃, -NR^FR^F, -(cicloalquilo C₃-C₆), -(heterocicloalquilo C₄-C₆), arilo o heteroarilo en la que cualquiera de dichos (cicloalquilo C₃-C₆), -(heterocicloalquilo C₄-C₆), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo, isopropilo o halo. En otra realización, R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en: un par solitario de electrones, hidrógeno, -CF₃, morfolina, ciclohexilo, fenilo o piridilo.

En otra realización, R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)



15 En una realización, R²⁰ se selecciona en el grupo que consiste en: F, -CH₃; -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂SCH₃; en otra realización, R²⁰ se selecciona en el grupo que consiste en: -CH₃; -CH₂OH, -CH₂OMe. En otra realización, R²⁰ es -CH₃.

En una realización, R²¹ es -CH₃.

20 En otra realización, R²⁰ y R²¹, como se han definido anteriormente, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo ciclohexano o ciclopropilo; en una realización adicional, R²⁰ y R²¹, como se han definido anteriormente, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo.

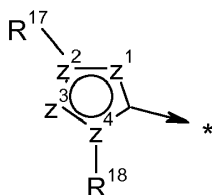
25 En una realización, R¹⁸ es fenilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -COOR^M, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), -S-(cicloalquilo C₃-C₆), -NR^HR^J, -N(R^L)(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)C(O)N(R^HR^J), -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -

- 5 $N(R^L)S(O)_2$ -(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^M, -S(O)₂N(R^HR^J), -N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, OR^L, SR^L, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dicho alquilo, cicloalquilo, alquileo, cicloalquileo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₆), heterocicloalquil)-(cicloalquilo C₃-C₆) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^L o halo. En una realización más, R¹⁸ es fenilo sustituido por -(alquilo C₁-C₆).

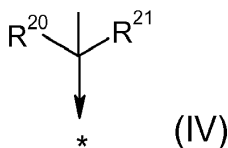
En una realización, R¹⁸ es -(alquilo C₁-C₆) o -(cicloalquilo C₃-C₇).

En una realización, z¹ = -CH-, z² = C, z³ y z⁴ son N; en otra realización, z¹ = O, z² = C, z³ y z⁴ son N; en una realización adicional, z¹ = -CH-, z² y z³ son N y z⁴ es -CH-; en una realización adicional, z¹ = N, z² es C, z³ es N y z⁴ es O; aún en una realización adicional, z¹ = N, z² es C, z³ es O y z⁴ es N.

- 10 En una realización adicional, R² es un radical de fórmula (IIIb):

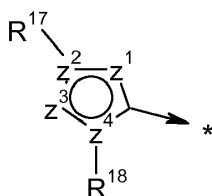


en la que z¹ = -CH-, z² = C, z³ es oxígeno, z⁴ es N, R¹⁸ es un par solitario, y R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)

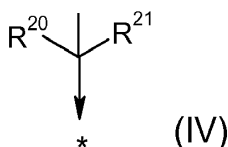


En la que R²⁰ es -CH₃ o -CH₂OH, y R²¹ es -CH₃.

- 15 En una realización más, R² es un radical de fórmula (IIIb):

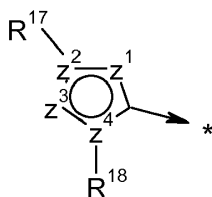


En la que z¹ = -CH-, z² = C, z³ y z⁴ son N y R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)



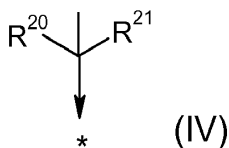
En la que R²⁰ es -CH₃ o -CH₂OH, y R²¹ es -CH₃.

- 20 En otra realización, R² es un radical de fórmula (IIIb):



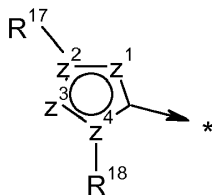
(IIIb) ;

En la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



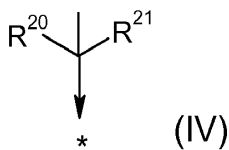
5 En la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y en la que R^{18} es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-CN$, $-OH$, $-COOR^M$, alquilo C_1-C_6 , $-N(R^L)(alquileno\ C_2-C_6)-NR^H R^J$, $-(alquileno\ C_1-C_6)-NR^H R^J$, $-O-(alquileno\ C_2-C_6)-NR^H R^J$, $-O-(alquileno\ C_2-C_6)-OR^M$, $-S-(alquileno\ C_2-C_6)-OR^M$, (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6), y (heterocicloalquil C_5-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_6), en la que cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 , $-(alquileno\ C_1-C_6)-$, $-(alquileno\ C_2-C_6)-$, (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) y (heterocicloalquil C_5-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^L o halo.

10 En una realización más, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



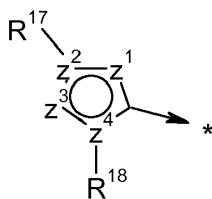
(IIIb) ;

En la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



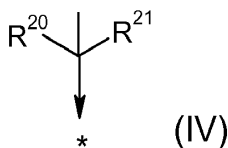
15 En la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es fenilo, que está sustituido en la posición para por un grupo alquilo C_1-C_6 .

En una realización adicional, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



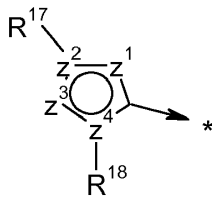
(IIIb) ;

En la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



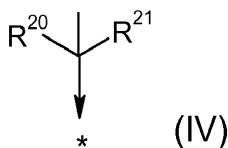
- 5 En la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es fenilo, que está sustituido en la posición meta por un grupo $-O-(alquileo\ C_{2-6})-NR^H R^J$ o $-(alquileo\ C_{1-6})-NR^H R^J$.

En otra realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



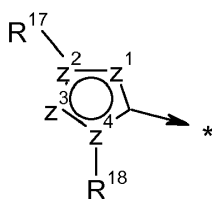
(IIIb) ;

En la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

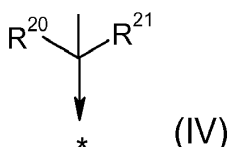


- 10 En la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , $-N(R^L)(alquileo\ C_{2-6})-NR^H R^J$, o $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^H R^J$, en la que cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)-$, $-(alquileo\ C_2-C_6)-$, $(heterocicloalquil\ C_5-C_7)-(alquilo\ C_1-C_6)$ y $(heterocicloalquil\ C_5-C_7)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^L o halo. En una realización, para dichos compuestos, R^{18} es un anillo de imidazol que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , $-N(R^L)(alquileo\ C_{2-6})-NR^H R^J$, o $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^H R^J$.

En otra realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):

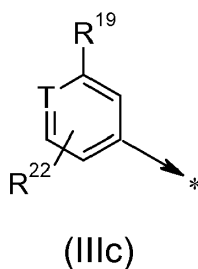


En la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



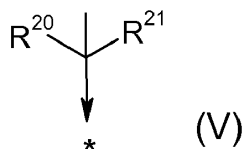
- 5 En la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es un grupo - (alquilo C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un grupo $-OH$ o $-NR^H R^J$, o un grupo (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 .

En una realización más, R^2 es un radical de fórmula (IIIc):



- 10 En una realización, R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CF_3$, $-NR^E R^F$, -(cicloalquilo C_3-C_6), -(heterocicloalquilo C_3-C_6), arilo o heteroarilo en la que cualquiera de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_5 , o halo. En otra realización, R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CF_3$, morfolina, ciclohexilo, fenilo o piridilo, en el que cualquiera de dicha morfolina, ciclohexilo, fenilo o piridilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo, $-F$ o $-Cl$.

- 15 En otra realización, R^{19} es un grupo de fórmula general (V)

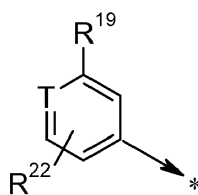


En una realización, T es $-N=$. En otra realización, T es $-CR^{23}=$.

En una realización, R^{22} es H, F, $-Cl$, $-CH_3$, o $-CN$; en otra realización, R^{22} es H o F.

En una realización, R^{23} es H, F, $-Cl$, $-CH_3$, o $-CN$; en otra realización, R^{23} es $-Cl$.

- 20 En otra realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIc):

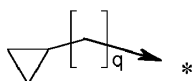


(IIIc)

;

En la que R^{19} es -(heterocicloalquilo C_3-C_6), que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_5 , o halo; en la que T es $-CR^{23}=$, R^{22} es H o F.

Aún en una realización adicional, R^2 es un radical de fórmula (IIIId):

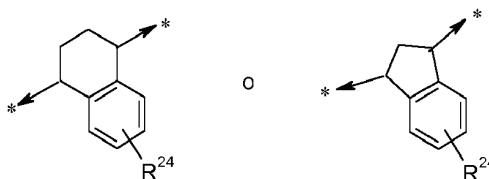


(IIIId)

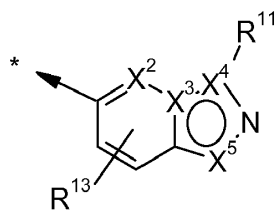
5

En una realización, q es 0, 1 o 2; en otra realización, q es 0 o 1. En una realización más, q es cero.

En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (IA) en la que W es NH, Y es \underline{O} , A es el grupo:



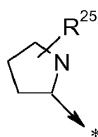
10 En la que R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

Y en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno;

en la que R^{11} es un grupo:

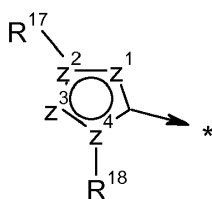


15

en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 ;

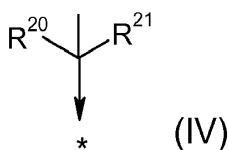
20

en la que R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



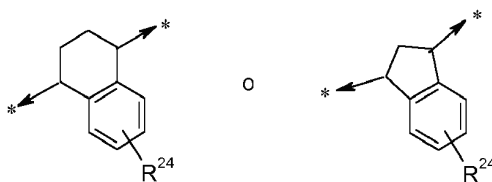
(IIIb) ;

en la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

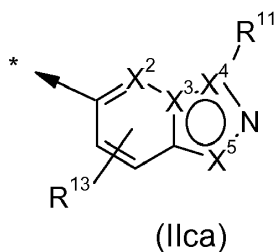


5 en la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y en la que R^{18} es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-CN$, $-OH$, $-COOR^M$, alquilo C_1-C_6 , $-N(R^L)(alquileo\ C_2-C_6)-NR^H R^J$, $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^H R^J$, $-O-(alquileo\ C_2-C_6)-NR^H R^J$, $-O-(alquileo\ C_2-C_6)-OR^M$, $-S-(alquileo\ C_2-C_6)-OR^M$, (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6), y (heterocicloalquil C_5-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_6), en la que cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)-$, $-(alquileo\ C_2-C_6)-$, (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) y (heterocicloalquil C_5-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^L o halo.

10 En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (IB) en la que W es NH, Y es O, A es el grupo:

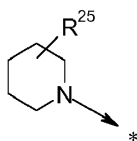


En la que R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



15 Y en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno;

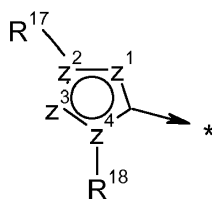
en la que R^{11} es un grupo:



20 en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al

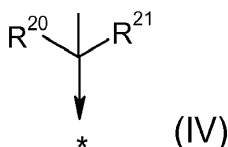
resto de la molécula a través de X⁴;

en la que R² es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb)

en la que z¹ = -CH-, z² = C, z³ y z⁴ son N y R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)

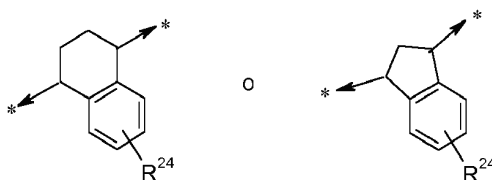


5

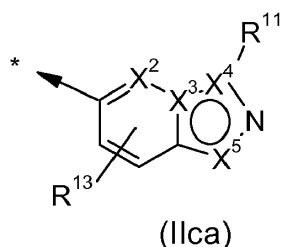
en la que R²⁰ es -CH₃ o -CH₂OH, y R²¹ es -CH₃ y en la que R¹⁸ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, -COOR^M, alquilo C₁-C₆, -N(R^L)(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en la que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-, -(alquilenos C₂-C₆)-, (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OR^L o halo.

10

En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (IC) en la que W es NH, Y es O A es el grupo:



15 en la que R¹ es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X²

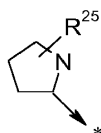


(IIca)

y en la que X⁴ es un átomo de carbono, X⁵ es un átomo de nitrógeno, X³ es un átomo de nitrógeno y X² es un grupo -CH-, y R¹³ es hidrógeno;

20

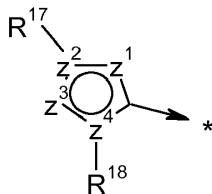
R¹¹ es un grupo:



en la que R²⁵ está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente

seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R¹¹ al resto de la molécula a través de X⁴;

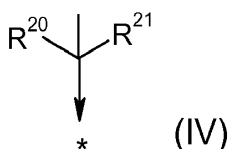
R² es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

5

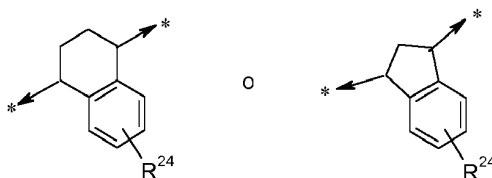
en la que z¹ = -CH-, z² = C, z³ y z⁴ son N y R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)



en la que R²⁰ es -CH₃ o -CH₂OH, y R²¹ es -CH₃ y R¹⁸ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, -N(R^l)(alquilenos C₂-C₆)-NR^hR^j, o -(alquilenos C₁-C₆)-NR^hR^j, en la que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-, -(alquilenos C₂-C₆)-, (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OR^l o halo.

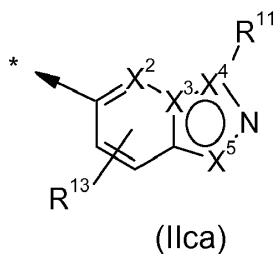
10

En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (ID) en la que W es NH, Y es O, A es el grupo:



15

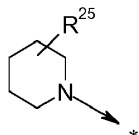
R¹ es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X₂



(IIca)

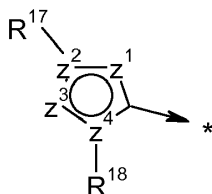
y en la que X⁴ es un átomo de carbono, X⁵ es un átomo de nitrógeno, X³ es un átomo de nitrógeno y X² es un grupo -CH-, y R¹³ es hidrógeno; en la que R¹¹ es un grupo:

20



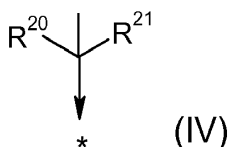
en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 ;

5 en la que R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



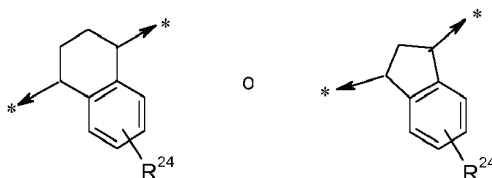
(IIIb) ;

en la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

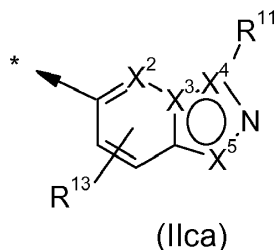


10 en la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , $-N(R^l)(alquileo\ C_2-C_6)-NR^H R^J$, o $-(alquileo\ C_1-C_6)-NR^H R^J$, en la que cualquiera de dicho alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)-$, $-(alquileo\ C_2-C_6)-$, (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) y (heterocicloalquil C_5-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OR^l o halo.

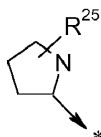
En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (IE) en la que W es NH, Y es \underline{O} , A es el grupo:



15 En la que R1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2

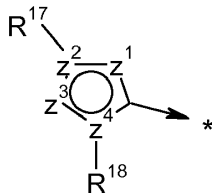


20 Y en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno; en la que R^{11} es un grupo:



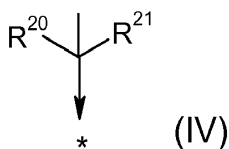
en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 ;

5 en la que R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



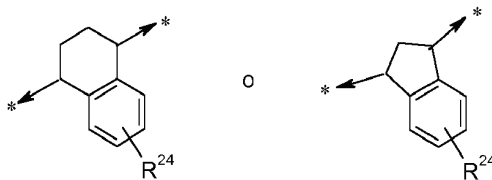
(IIIb) ;

en la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

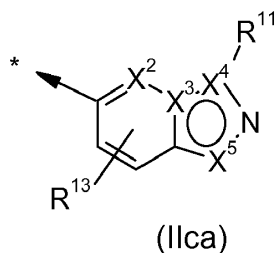


10 en la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es un grupo - (alquilo C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un grupo $-OH$ o $-NR^H R^J$, o un grupo (heterocicloalquil C_5-C_7)-(alquilo C_1-C_6) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 .

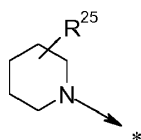
En una realización, se proporcionan los compuestos de fórmula (IF) en la que W es NH, Y es O, A es el grupo:



15 En la que R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente, que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



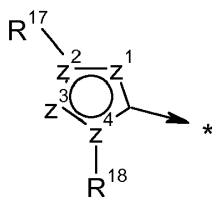
Y en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno;
En la que R^{11} es un grupo:



20 En la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados en la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-

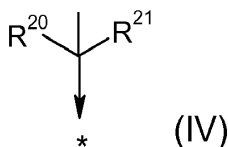
C₇, hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R¹¹ al resto de la molécula a través de X⁴;

En la que R² es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

5 En la que z¹ = -CH-, z² = C, z³ y z⁴ son N y R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)



En la que R²⁰ es -CH₃ o -CH₂OH, y R²¹ es -CH₃ y R¹⁸ es un grupo - (alquilo C₁-C₆), opcionalmente sustituido con un grupo -OH o -NR^HR^J, o un grupo (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆.

10 En una realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona en la lista que consiste en:

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- N-(4-((1S,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- N-(4-((1R,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-morfolin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
 1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-ilmetil]-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-iloxi]-
 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-
 6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-
 6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 25 éster etílico del ácido 3-[3-terc-Butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico;
 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 30 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 35 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,3S)-3-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-indan-1-il)-urea;
 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-
 6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 45 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-
 6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-
 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-
 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-
 iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-
 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 65 1-(5-terc-Butil-2-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-

- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(2-terc-Butil-5-p-tolil-3H-imidazol-4-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-y-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-
 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(3-hidroxi-metil-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 15 1-(5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetil-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 30 1-(5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-etil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 35 1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 40 1-(5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(1-dimetil-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

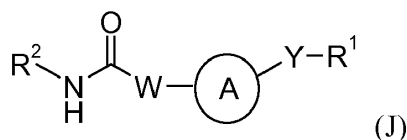
- 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-dimetil-amino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(((1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-diisopropil-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 N-(5-terc-Butil-2-metoxi-3-[3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-fenil)-metanosulfonamida;
 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(3-terc-Butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(3-terc-Butil-1'-(2-dimetil-amino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 N-[5-terc-Butil-2-metoxi-3-[3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-fenil]-metanosulfonamida;
 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(3-terc-Butil-1'-(3-dimetil-amino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(3-terc-Butil-1'-(3-morfolin-4-il-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-

- a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-Ciclopropil-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 5 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 10 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-((1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 15 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 20 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 25 1-[5-terc-Butil-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 30 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 35 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(etil-metil-amino)-etil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 40 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 45 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 50 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 55 1-[5-terc-Butil-2-(3-pirrolidin-1-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 60 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea;
 65 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-

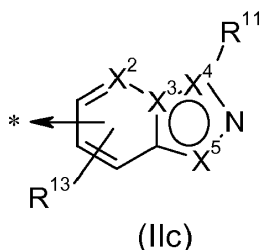
- 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-{5-terc-Butil-2-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-
 1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea;

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (J), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 15 En la que R², W, A e Y tienen el mismo significado que se ha proporcionado anteriormente para los compuestos de fórmula (I); y en la que R¹ es un grupo (IIc) en el que R¹³, X², X³, X⁴ y X⁵ tienen el mismo significado que se ha proporcionado anteriormente para los compuestos de fórmula (I);



- 20 Y en la que R¹¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con un grupo -O-(alquileo C₂-C₆)-NR^RR^S, en la que dicho alquileo C₂-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo;
- 25 R^R y R^S son cada vez que aparecen independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por uno o más grupos OR^T, CN o halo; como alternativa, R^R y R^S, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está sustituido con uno o más grupos OR^T, CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, OR^D, CN o halo; y que anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ en la que cualquiera de dicho alquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OR^D, CN, o halo; y
- 30 R^T es cada vez que aparece independientemente hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅.

- 35 Cuando se aplicable, todos los grupos preferidos o realizaciones que se describen a continuación para los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) e (Ic) pueden combinarse entre sí y aplicarse también a los compuestos de fórmula (J) como se ha definido anteriormente *mutatis mutandis*.

Utilidad

- 40 Como se ha mencionado anteriormente los compuestos de la invención son inhibidores de la MAPK p38, y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la enzima p38. Dichas enfermedades y afecciones se conocen por la bibliografía y varias se han mencionado anteriormente. Sin embargo, los compuestos se utilizan generalmente como agentes anti-inflamatorios, particularmente para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias. En Particular los compuestos se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, o enfisema inducido por fumar, asma intrínseca (no alérgica) y extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma resistente a los corticoides, asma neutrofílica, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional, y
- 45 asma inducida después de una infección bacteriana, fibrosis quística, fibrosis pulmonar y bronquiectasia.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad o afección que se beneficie de la inhibición de la enzima p38.

5 En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad o afección que se beneficie de la inhibición de la enzima p38.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad que se beneficie de la inhibición de la enzima p38, dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Composiciones

10 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos a los que se refiere la invención son inhibidores de la cinasa p38, y son útiles para el tratamiento de varias enfermedades, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Se ha hecho referencia a los ejemplos de dichas enfermedades anteriormente, e incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de vías aéreas bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 Se entenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, el peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán por ensayo clínico, según se necesita en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diarias para la administración vía oral se encontrará en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 mg a
20 aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un humano, a menudo 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo, 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. En general, el intervalo de dosis diarias para la administración inhalada se encontrará en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un humano, preferentemente de 0,1 µg a 50 µg por kg, en dosis simples o divididas. Por otro lado, puede que sea necesario utilizar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Para el fin de la
25 invención, se prefiere la administración inhalada.

Los compuestos a los que se refiere la invención se pueden preparar para la administración por cualquier vía consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones que se pueden administrar por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tal como tales como orales, tópicas, o soluciones o suspensiones parenterales estériles. Los
30 comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricante de compresión, por ejemplo, estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico.
35 Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica norma. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, siropes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, sirope, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina de grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitan, o goma arábiga,
40 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico, conservantes, por ejemplo metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y si se desea agentes saborizantes o colorantes convencionales.

45 Para la aplicación tópica en la piel, el fármaco se tiene que fabricar en crema, loción o ungüento. Las formulaciones en crema o ungüento que se pueden utilizar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en los libros de texto convencionales tales como la British Pharmacopoeia.

El principio activo también se puede administrar por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración que se utilice, el fármaco se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tampón.

50 Sin embargo, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio, los compuestos de la invención se pueden formular también para la inhalación, por ejemplo, como un pulverizador nasal, o polvo seco o inhaladores en aerosol. Para el suministro por inhalación, el compuesto está preferentemente en forma de micropartículas. Se pueden preparar por una variedad de técnicas, incluyendo secado por pulverización, secado por congelación y micronización. La generación de un aerosol se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo,
55 atomizadores de chorro dirigido por presión o atomizadores ultrasónicos, preferentemente utilizando aerosoles regulados dirigidos por un propulsor o administración libre de propulsores de compuestos activos micronizados, por ejemplo a partir de cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro en "polvo seco".

A modo de ejemplo, se puede preparar una composición de la invención como una suspensión para suministrarla en

un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo, para su uso en un inhalador medido presurizado (PMDI). Los propulsores adecuados para su uso en un PMDI son conocidos por el experto, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) y HFA-152 (CH₄F₂ e isobutano).

5 En una realización preferida de la invención, una composición de la invención está en forma de polvo seco, para su suministro utilizando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

Las micropartículas para su suministro por administración se pueden formular con excipientes que ayudan al suministro y la liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con partículas de vehículo más grandes que ayudan a fluir desde el DPI al pulmón. Se conocen partículas de vehículo adecuadas, e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico medio de masa mayor de 90 µm.

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

Compuesto de la invención	24 mg / envase
Lecitina, NF Conc. Líq.	1,2 mg / envase
Triclorofluorometano, NF	4,025 g / envase
Diclorodifluoromehano, NF	12,15 g / envase,

15 Los principios activos se pueden dosificar como se ha descrito dependiendo del sistema de inhalador que se utilice. Además de los principios activos, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores en polvo o, si es apropiados, principios activos adicionales.

20 Para los fines de inhalación, están disponibles un gran número de sistemas con los que se pueden generar y administrar aerosoles con tamaños de partículas óptimos, utilizando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y envases en forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un pulverizador de pulsación (Autohaler®), para los aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, están disponibles varias soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por ejemplo que se describen en el documento EP-A-0505321). Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden suministrar en dispositivos multi-cámara permitiendo así el suministro de una combinación de agentes.

Combinaciones

30 Se pueden combinar otros compuestos con los compuestos a los que se refiere la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular enfermedades respiratorias. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos distintos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a: (1) corticosteroides, tales como propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, budesonida, GSK 685698, GSK 870086, QAE 397, QMF 149, TPI-1020; (2) agonistas del adrenoceptor β₂ tales como salbutamol, albuterol, terbutalina, fenoterol, y agonistas del adrenoceptor β₂ de acción prolongada tal como salmeterol, indacaterol, formoterol (incluyendo fumarato de formoterol), arformoterol, carmoterol, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, AZD3199; (3) productos de combinación de corticosteroide/ agonista β₂ de acción prolongada tales como salmeterol/propionato de fluticasona (Advair/Seretide), formoterol/budesonida (Symbicort), formoterol/propionato de fluticasona (Flutiform), formoterol/ciclesonida, formoterol/ furoato de mometasona, formoterol/dipropionato de beclometasona, indacaterol/ furoato de mometasona, Indacaterol/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK 159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, arformoterol/ciclesonida;(4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo, antagonistas del receptor muscarínico-3 (M₃) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, Aclidinio (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, Darotropio, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, QAX 028, EP-101; (5) anticolinérgicos M₃/agonistas de adrenoceptor β₂ de farmacología dual, tal como GSK961081, AZD2115 y LAS190792; (6) moduladores de leucotrieno, o ejemplo, antagonistas de leucotrieno tal como montelukast, zafirluast o pranlukast o inhibidores de biosíntesis de leucotrieno tales como Zileuton o BAY-1005, o antagonistas LTB₄ tales como Amelubant, o inhibidores de FLAP tales como GSK 2190914, AM-103; (7) inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE-IV) (oral o inhalada), tal como roflumilast, cilomilast, Oglemilast, ONO-6126, Tetomilast, Tofimilast, UK 500,001, GSK 256066; (8) antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas selectivos del receptor de histamina-1 (H₁) , tal como fexofenadina, citiricina, loratidina o astemizol o antagonistas duales del receptor H₁/H₃ tal como GSK 835726, GSK 1004723, o antagonistas selectivos del receptor de histamina-4 (H₄) , tal como ZPL3893787; (9) agentes antitusígenos, tales como codeína o dexametorfano; (10) un mucolítico, por ejemplo, N acetil cisteína o fudosteína; (11) una modulador

expectorante/mucocinético, por ejemplo, ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, solución salina o manitol) o un surfactante; (12) un péptido mucolítico, por ejemplo, desoxirribonucleasa I recombinante humana (dornasa-alfa y rhDNasa) o helicidina; (13) antibióticos, por ejemplo, azitromicina, tobramicina y aztreonam; (14) inhibidores COX-1 / COX-2 no selectivos, tal como, ibuprofeno o ketoprofeno; (15) inhibidores selectivos de COX-2, tal como, celecoxib y rofecoxib; (16) antagonistas de VLA-4, tal como los descritos en los documentos WO97/03094 y WO97/02289; (17) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF- α , por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-TNF tales como, Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF tales como Enbrel; (18) inhibidores de metaloproteasas de la matriz, por ejemplo, MMP-12; (19) inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos, tales como ONO-6818 o los descritos en los documentos WO2005/026124, WO2003/053930 y WO06/082412; (20) antagonistas A2b tales como los descritos en el documento WO2002/42298; (21) moduladores de la función del receptor de quimiocina, por ejemplo, los antagonistas de CCR3 y CCR8; (22) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoides, por ejemplo, un antagonista del tromboxano A₂; antagonistas del DP1 tales como MK-0524, antagonistas del CRTH2 tales como ODC9101 y OC000459 y AZD1981 y una mezcla de antagonistas de DP1/CRTH2 tales como AMG 009 y AMG853; (23) agonistas de PPAR incluyendo alfa agonistas de PPAR (tales como fenofibrato), agonistas de PPAR delta, agonistas de PPAR gamma tales como Pioglitazona, Rosiglitazona y Balaglitazona; (24) metilxantinas tales como teofilina o aminofilina y combinaciones de metilxantina/corticosteroides, tales como teofilina/budesonida, teofilina/ propionato de fluticasona, teofilina/ciclesonida, teofilina/ furoato de mometasona y teofilina/ dipropionato beclometasona; (25) agonistas de A2a tales como las que se describen en los documentos EP1052264 y EP1241176; (26) CXCR2 o antagonistas de IL-8 tales como SCH 527123 o GSK 656933; (27) moduladores de la señalización de IL-R tales como kineret y ACZ 885; (28) antagonistas de MCP-1 tales como ABN-912.

La invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención solos o en combinación con o mezclados con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis múltiple o única, un inhalador de dosis medida o un nebulizador.

Métodos de síntesis

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la invención, de acuerdo con las rutas sintéticas generales descritas en esta sección. En los siguientes esquemas de reacción, a menos que se indique otra cosa, los grupos mencionados asumen el mismo significado que los indicados para los compuestos de fórmula (I).

El experto en la técnica puede introducir, cuando sea apropiado, variaciones adecuadas a las condiciones descritas específicamente en los experimentos con el fin de adaptar las rutas de síntesis a la provisión de compuestos adicionales de la invención. Dichas variaciones pueden incluir, pero sin limitación, el uso de materiales de partida apropiados para generar diferentes compuestos, cambios en el disolvente y la temperatura de las reacciones, reemplazos de reactivos con función química análoga, introducción o eliminación de fases de protección/desprotección de grupos funcionales sensibles a las condiciones de reacción y reactivos, así como la introducción o eliminación de etapas sintéticas específicas orientadas a la funcionalización adicional de la estructura química.

Los procedimientos que pueden usarse y se describen e indican en los Ejemplos y Esquemas, no deben interpretarse como limitantes del alcance de los métodos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

El procedimiento descrito es particularmente ventajoso ya que es susceptible de modularse apropiadamente, a través de cualquier variante apropiada conocida para el experto, para obtener cualquiera de los compuestos deseados de la invención. Dichas variantes están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

De todo lo anterior, debe quedar claro para el experto que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma debidamente protegida.

En particular, los grupos funcionales presentes en el intermedio y los compuestos y que pueden generar reacciones secundarias no deseadas y subproductos, necesitan estar adecuadamente protegidos antes de que tenga lugar la alquilación, acilación, acoplamiento o sulfonilación. De forma análoga, la posterior desprotección de estos mismos grupos protegidos puede seguir al término de dichas reacciones.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, la expresión "grupo protector" designa un grupo protector adaptado para conservar la función del grupo al que está unido. Típicamente, se usan grupos protectores para conservar las funciones amino, hidroxilo, o carboxilo. Por lo tanto, los protectores apropiados pueden incluir, por ejemplo, bencilo, benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, alquilo o ésteres bencílicos, o similares, que se conocen bien por los expertos en la técnica [véase, para una referencia general, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

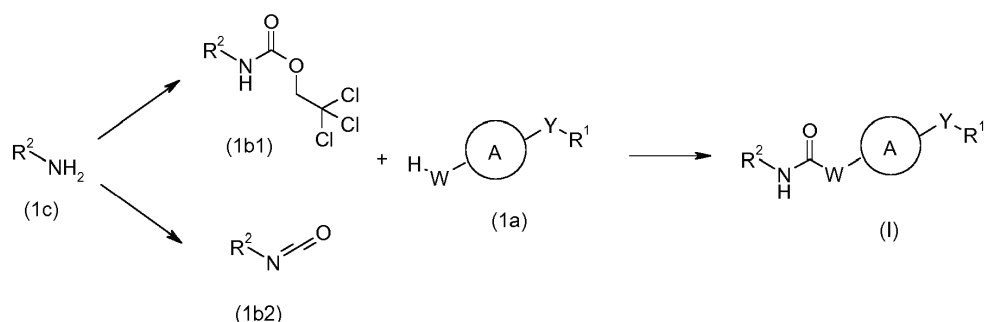
De forma análoga, la protección y desprotección selectiva de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo, incluyendo grupos carbonilo, hidroxilo o amino, pueden realizarse de acuerdo con procedimientos muy conocidos empleados

comúnmente en la química sintética orgánica.

La salificación opcional de los compuestos de fórmula (I) o N-óxidos en el anillo de piridina de los mismos puede realizarse convirtiendo adecuadamente cualquiera de los grupos ácidos o amino libres en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Además, en este caso, las condiciones operativas que se emplean para la salificación opcional de los compuestos de la invención están todas dentro del conocimiento habitual del experto

De todo lo anterior, debe quedar claro que el procedimiento anterior, extensivo de cualquier variante del mismo para la preparación de compuestos adecuados de la invención, se puede modificar convenientemente para adaptar las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo, eligiendo los agentes de condensación, disolventes y grupos protectores apropiados, según sea el caso.

Por ejemplo, los compuestos de la invención de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con la ruta ilustrada en el Esquema 1,



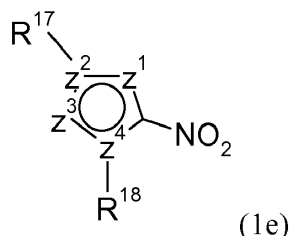
Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (1a) por reacción con un compuesto de fórmula general (1b1) o (1b2) en las que R^2 es como se define en la fórmula general (I), en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de fórmula general (1b1) y (1b2) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse a partir de aminas de fórmula general (1c) de acuerdo con los procedimientos conocidos de la bibliografía (por ejemplo, véase, para referencia los documentos WO2006009741, EP1609789).

Los compuestos de fórmula general (1c) se conocen en la bibliografía o pueden sintetizarse por un experto en la técnica adaptando los procedimientos bibliográficos apropiados (por ejemplo, los documentos WO2010077836, WO2006009741, WO200812514, J. Med Chem., 2007, 50, 4016, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1987, 96, 675-709, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, 4, 4158-4164).

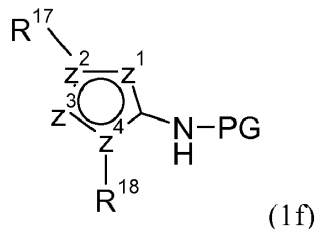
Los compuestos de fórmula general (1ca), es decir, los compuestos de fórmula (1c) en la que R^2 es un grupo de fórmula (IIIb) y R^{17} , R^{18} , Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (1e),



usando un agente reductor adecuado tal como cloruro de estaño (II), hierro, o gas hidrógeno con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o ácido acético, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

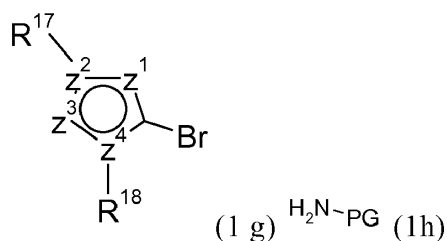
Los compuestos de fórmula general (1e) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse por los expertos en la técnica usando procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, los documentos WO2008034008, WO20110189167, WO2010068258).

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (1ca) como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1f), en la que R¹⁷, R¹⁸, z¹, z², z³ y z⁴ son como se han definido anteriormente, y en la que PG es un grupo protector compatible adecuado conocido por los expertos en la técnica, tales como bencilo, carbamato de bencilo o carbamato de terc-butilo,



5 usando condiciones de desprotección adecuadas tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, o hidrógeno catalizado por, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, metanol, etanol o ácido acético, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

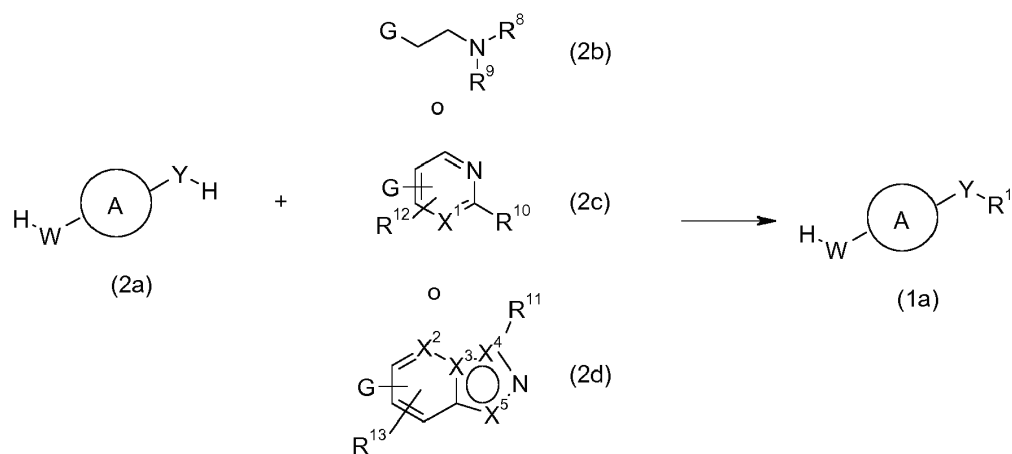
10 Los compuestos de fórmula general (1f) pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (1 g), en la que R¹⁷, R¹⁸, z¹, z², z³ y z⁴ son como se han definido anteriormente



15 con compuestos de fórmula (1h) como se han indicado anteriormente, en la que PG es un grupo protector adecuado conocido por los expertos en la técnica, tales como bencilo, carbamato de bencilo o carbamato de terc-butilo, usando condiciones adecuadas, tales como en presencia de una base tal como carbonato potásico o diisopropilil amina o en condiciones de Buchwald (con un catalizador tal como Pd(OAc)₂, un ligando, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y base tal como terc-butóxido sódico), en un disolvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.

20 Los compuestos de fórmula general (1 g) y (1h) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse por los expertos en la técnica adaptando los procedimientos bibliográficos apropiados (por ejemplo, el documento WO2011042389, Chemistry-A European Journal, 2011, 17, 6606-6609, S6606/1-S6606/38).

Los compuestos de fórmula general (1a) pueden prepararse de acuerdo con la ruta ilustrada en el Esquema 2.

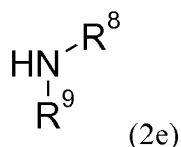


Esquema 2

25 Los compuestos de fórmula general (1a) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (2a) por reacción con un compuesto de fórmula general (2b), (2c) o (2d), en las que G es un grupo químico adecuado

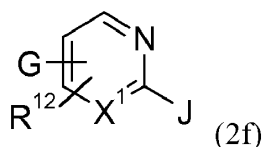
conocido por los expertos en la técnica seleccionado de tal forma que facilita una reacción de acoplamiento adecuado tal como un desplazamiento nucleófilo o un acoplamiento cruzado catalizado por metal: Por ejemplo, en casos en los que cuando Y es -O-, los ejemplos de G pueden incluir halógeno o un grupo saliente adecuado tal como mesilato o triflato. Los ejemplos de las condiciones de acoplamiento usadas pueden incluir el uso de una base tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C. Por ejemplo, en casos en los que cuando Y es -O- y G es -OH o -SH, un procedimiento para realizar este acoplamiento puede implicar condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 100 °C. Por ejemplo, en casos en los que cuando Y es -O- y G es un grupo tal como halógeno, triflato o ácido/éster borónico, un procedimiento para realizar este acoplamiento puede ser en condiciones de acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo paladio o cobre) en presencia de un ligando adecuado tal como Xantphos o 1,10-fenantrolina en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 150 °C.

Los compuestos de fórmula (2b) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula (2e), en la que R⁸ y R⁹ son como se define para los compuestos de fórmula (1), adaptando los procedimientos bibliográficos apropiados (por ejemplo, el documento WO 2006133006) o usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como mediante reacción (2e) con un agente de alquilación adecuado, tal como dibromoetano o bromoetano en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 150 °C, o mediante reacción (2e) con un aldehído adecuado en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como dicloroetano o tetrahidrofurano a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 100 °C.



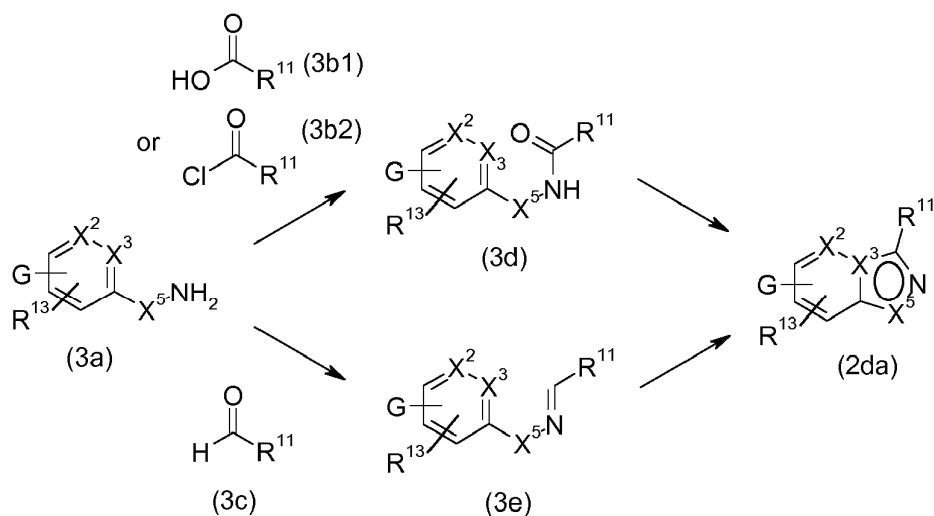
Los compuestos de fórmula (2e) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden sintetizarse por los expertos en la técnica usando procedimientos de la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (2c) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula (2f).



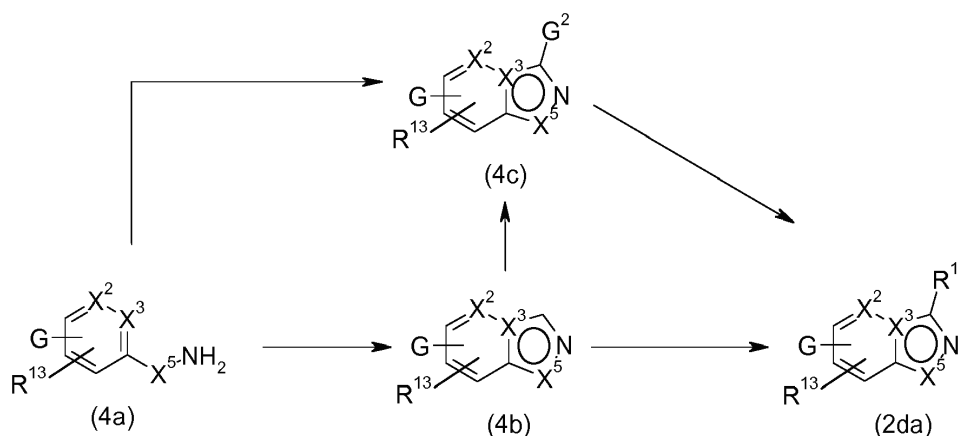
en la que X₁ y R¹² se definen como para los compuestos de fórmula (1), G es un grupo tal como halógeno, -O-PG o -S-PG, en la que PG representa un grupo protector tal como triisopropilsililo o *terc*-butildimetilsililo (procedimientos cuya introducción y eliminación se conocen bien por los expertos en la técnica) y J puede representar grupos tales como halógeno, -NH₂, -OH, -SH, -COOH, -SO₂Cl que pueden modificarse usando procedimientos de la bibliografía para introducir un grupo apropiado R¹⁰ por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en casos en los que cuando J es halógeno, puede usarse un procedimiento, tal como sustitución nucleófila con un alcohol, amina o tiol adecuados, en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico, trietilamina o carbonato potásico en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 150 °C. Por ejemplo, en casos en los que cuando J es -NH₂, -OH o -SH, puede usarse un procedimiento tal como alquilación con un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 150 °C. Por ejemplo, en casos tales como en los que J es -COOH o -SO₂Cl, un procedimiento tal como reacción con una amina adecuada en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o un reactivo de acoplamiento, tal como HATU en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y 150 °C.

Los compuestos de fórmula (2da), es decir, los compuestos de fórmula (2a) en la que X⁴ = C, pueden prepararse de acuerdo con las rutas descritas en el Esquema 3 a continuación:



Esquema 3

- Los compuestos de fórmula general (2da) como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (3e) usando un oxidante adecuado, tal como cloramina T, tetracetato de plomo o diacetato de fenil yodo (III), en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o etanol en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.
- 5
- Los compuestos de fórmula general (3e) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (3a) por reacción con un aldehído de fórmula general (3c) que se ha indicado anteriormente.
- En un disolvente adecuado, tal como etanol o tetrahidrofurano en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 80 °C.
- 10
- Los compuestos de fórmula (3c) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse usando procedimientos de la bibliografía por los expertos en la técnica.
- Como alternativa, los compuestos de fórmula (2da) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (3d) usando un agente deshidratante adecuado, tal como reactivo de Burgess, trifenil fosfina y hexacloroetano, oxiclورو de fósforo, ácido acético o condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina/trimetilsililazida), en ausencia o presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, tolueno o NMP, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.
- 15
- Los compuestos de fórmula (3d) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (3a) por reacción con un compuesto de fórmula general (3b1) usando un agente de acilación/deshidratación adecuado, tal como trifenilfosfina/tricloroacetronitrilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o acetonitrilo, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.
- 20
- O por reacción con un compuesto de fórmula general (3b2) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o THF a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y el punto de ebullición del disolvente.
- 25
- Los compuestos de las fórmulas (3b1) y (3b2) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse mediante procedimientos de la bibliografía por los expertos en la técnica.
- Como alternativa, los compuestos de fórmula (2da) como se han definido anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con la ruta en el Esquema 4:



Esquema 4

Los compuestos de fórmula general (2da) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (4c). En la que G^2 puede representar grupos tales como halógeno, -CHO, -COOH, -COOEt y SO_2Cl .

- 5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (2da) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (4c), en la que G^2 representa halógeno, usando procedimientos, tales como un acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo, paladio) con un derivado $R^{11}G^5$ adecuado, en la que G^5 es un grupo, tal como ácido/éster boronato o estannano en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano o 1,4-dioxano a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C. Un procedimiento alternativo puede implicar el desplazamiento de dicho halógeno con un grupo adecuado $R^{11}H$ (tal como el que contiene un grupo -NH, -OH o -SH) en presencia de una base tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o N,N-dietilisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como N,N-Dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.

15 El grupo G^2 puede transformarse también a partir de grupos tales como halógeno en grupos tales como -CHO, -COOH, -COOEt y SO_2Cl por medio de procedimientos de inserción de metales conocidos por los expertos en la técnica, tales como catalizadores de paladio, formación de Grignard o intercambio de litio y halógeno.

Los compuestos de fórmula general (2da) en la que R^{11} es un grupo, tal como -CH₂-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -C(O)N(R^AR^B), -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D o -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (4c), en la que G^2 representa -CHO, -COOH, -COOEt y -SO₂Cl, por reacción con una amina adecuada tal como HNR^AR^B, etc. usando procedimientos, tales como aminación reductora (usando un reactivo tal como triacetoxiborohidruro sódico) o formación de amida/sulfonamida en presencia de reactivos adecuados tales como HATU con una base tal como N,N-dietilisopropilamina o trimetilaluminio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.

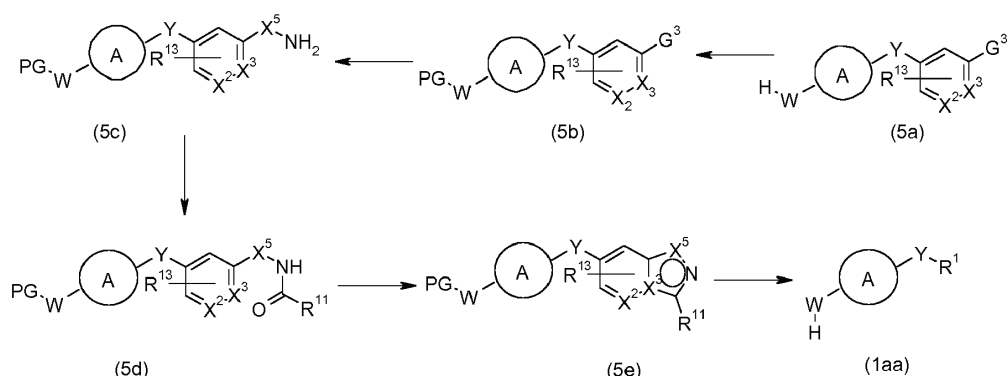
Los compuestos de fórmula general (4c) en la que G^2 es un grupo tal como -COOEt, pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula general (4a) por reacción con un compuesto tal como dietiloxalato en presencia de un ácido tal como ácido acético en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 120 °C.

30 Los compuestos de fórmula general (4c) en la que G^2 es un grupo tal como bromo o cloro, pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (4b) por reacción con un compuesto, tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida en un disolvente tal como cloroformo en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre -10 °C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (4b) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (4a) por reacción con un compuesto tal como dietoximetilacetato, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de fórmula general (2db), es decir los compuestos de fórmula (2d), en la que X_4 es nitrógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (4b) en la que $X^4 = NH$, por reacción con un agente de alquilación adecuado R^{11} en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (1aa), es decir los compuestos de fórmula (1a) en la que X^4 es CH, pueden prepararse de acuerdo con la ruta ilustrada en el Esquema 5.



Esquema 5

5 Los compuestos de fórmula general (1aa) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (5e) en la que PG es un grupo protector adecuado conocido en la técnica tal como Boc usando las condiciones de desprotección apropiadas tales como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre -10 °C y temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula general (5e) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (5d) usando un agente deshidratante adecuado tal como reactivo de Burgess, trifenil fosfina y hexacloroetano, oxiclورو de fósforo, ácido acético o condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina/trimetilsililazida), en ausencia o presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, tolueno o NMP, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 120 °C.

15 Los compuestos de fórmula general (5d) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (5c) por reacción con un compuesto de fórmula general (3b1) como se ha definido anteriormente usando un agente de acilación/deshidratante adecuado tal como trifenilfosfina/tricloroacetronitrilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o acetonitrilo, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C.

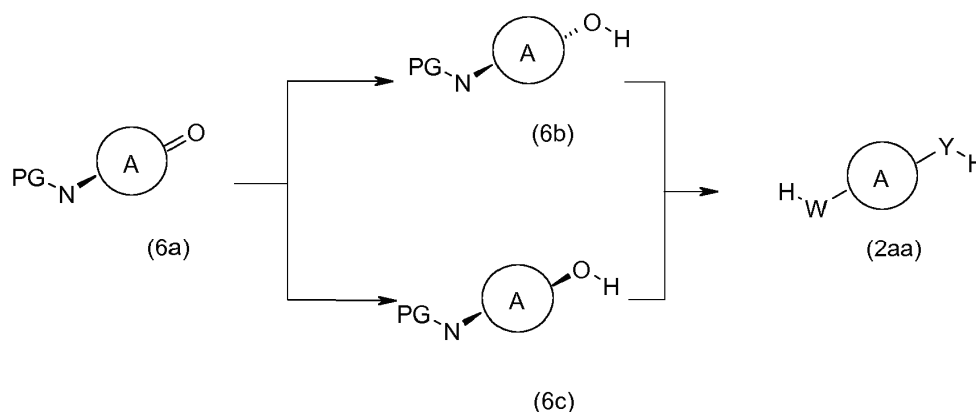
20 o por reacción con un compuesto de fórmula general (3b2) como se ha definido anteriormente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o THF a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre -10 °C y el punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula general (5c) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (5b) en la que G^3 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por reacción con un reactivo tal como hidrazina monohidrato en un disolvente adecuado, tal como etanol a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

25 Los compuestos de fórmula general (5b) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (5a) por reacción con un reactivo de grupo protector adecuado conocido en la técnica tal como anhídrido de Boc en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tetrahidrofurano a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

30 Los compuestos de fórmula general (5a) pueden sintetizarse por los procedimientos que se han descrito anteriormente para la síntesis de (1a).

Los compuestos de fórmula general (2aa), es decir los compuestos de fórmula (2a) en la que $Y = O, W = NH$ y PG es un grupo protector adecuado, tal como trifluoroacetato, pueden prepararse de acuerdo con la ruta ilustrada en el esquema 6:

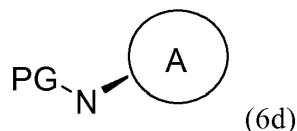
Esquema 6

Los compuestos de fórmula general (2aa) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (6b) y (6c) mediante la eliminación del grupo protector PG usando procedimientos conocidos en la técnica tal como hidróxido sódico acuoso en un disolvente tal como metanol a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de fórmula general (6b), en la que PG es un grupo protector, preferiblemente trifluoroacetamida, y el grupo -OH se pone en la porción cicloalquileo del anillo A pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (6a) usando un procedimiento reductor quiral tal como usando ácido fórmico y RuCl[S,S-Tsdpen(p-cimeno)] en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y 150 °C. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6a) pueden ser homocirales como se ilustra o ser el enantiómero opuesto o racémicos.

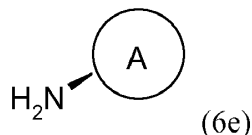
Se apreciará por los expertos en la técnica que puede prepararse cualquier combinación de estereocentros en (2aa) usando ambos enantiómeros de (6a) y usando RuCl[R,R-Tsdpen(p-cimeno)] o RuCl[S,S-Tsdpen(p-cimeno)]. El compuesto (2a) se dibuja sin ningún estereocentro definido pero puede obtenerse cualquier combinación como se ilustra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (6a) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (6d)



usando un oxidante adecuado, tal como permanganato potásico y sulfato de magnesio en un disolvente adecuado metanol/agua a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6d) pueden ser homocirales como se ilustra o ser el enantiómero opuesto o racémicos.

Los compuestos de fórmula (6d) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (6e) donde PG es un grupo protector adecuado tal como trifluoroacetato o carbonato de terc-butilo:



usando trifluoroacetato de etilo o dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiltilamina en un disolvente tal como metanol o diclorometano a un intervalo de temperaturas preferiblemente entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6e) pueden ser homocirales como se ilustra o ser el enantiómero opuesto o racémicos.

Los compuestos de fórmula (6e) se conocen en la bibliografía y pueden prepararse por los expertos en la técnica adaptando los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, para S-(+)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, véase Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: 1985, 2039-44, para (S)-(+)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, véase Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 669-671 y durante 1-aminoindano, véase Tetrahedron Letters, 2011, 52, 1310-1312).

Detalles experimentales generales

Abreviaturas usadas en la sección de experimentos: AcOH = ácido acético; ac. = acuoso; DCM = diclorometano; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA = diisopropiletilamina; DMAP = N,N-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; EtNiPr₂ = diisopropiletilamina; FCC = cromatografía en columna ultrarrápida; h = hora; HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; IMS = alcoholes metilados industriales; CLEM = cromatografía líquida-espectrometría de masas; NaOH = hidróxido sódico; MeCN = acetonitrilo; MeOH = MeOH; min = minutos; NH₃ = amoníaco; RMN = resonancia magnética nuclear; TA = temperatura ambiente; Tr = tiempo de retención; sat. = saturado; SCX-2 = cromatografía de intercambio catiónico fuerte; TFA = ácido trifluoroacético; THF = Tetrahidrofurano; H₂O = agua; IMS = alcohol metilado industrial; Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; X-Select = columna de HPLC Waters X-select; IPA = propan-2-ol; LDA = diisopropilamida de litio; MDAP = autopurificación dirigida a masas; MeOH = metanol; Ph₃P = trifenilfosfina; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio.

En los procedimientos a continuación, después de cada material de partida, normalmente se proporciona una referencia a un número de Intermedio/Ejemplo. Se proporciona simplemente para asistir al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como se apreciará por los expertos en la técnica, tal procedimiento puede implicar variaciones secundarias, por ejemplo, temperatura de la reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de tratamiento o condiciones de purificación por cromatografía.

La nomenclatura de las estructuras se asignó usando el software de nombrado Autonom 2000 de MDL Inc. Cuando la nomenclatura de las estructuras no pudo asignarse usando Autonom, se usó la parte de utilidades del software ACD/Name del ACD/Labs Release 12.00 Versión de producto 12.5 (Build 45133, 16 de diciembre de 2010). Las asignaciones estereoquímicas de los compuestos se basan en comparaciones con datos indicados en el documento WO2008/043019 para intermedios clave. Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y una atmósfera de nitrógeno o argón, a menos que se especifique de otro modo. A menos que se indique otra cosa, todas las transformaciones se realizaron a temperatura ambiente (temperatura ambiente).

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual de 5 mm estándar que funcionaba a 300 MHz. Los desplazamientos se dan en ppm con respecto al tetrametilsilano ($\delta = 0$ ppm). Los valores de J se dan en Hz por todo el documento. Los espectros de RMN se asignaron usando DataChord Spectrum Analyst Versión 4.0.b21 o SpinWorks versión 3.

Cuando los productos se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida, "sílice ultrarrápida" se refiere a gel de sílice para cromatografía, de 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice 60 Fluka), y una presión aplicada de nitrógeno hasta 10 p.s.i de elución en columna acelerada o uso del sistema de purificación CombiFlash® Companion, o el uso del sistema de purificación Biotage SP1. Todos los disolventes y reactivos comerciales se usaron según se recibieron.

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se purificaron usando una columna de fase inversa C18 (columna 100 x 22,5 mm de d.i. Genesis con un tamaño de partícula de 7 μ m), o una columna Fenil-Hexilo (columna 250 x 21,2 mm d.i. Gemini con un tamaño de partícula de 5 μ m), detección UV entre 220 - 254 nm, flujo 5-20 ml/min), eluyendo con gradientes de agua del 100-0 al 0-100 %/acetonitrilo (que contenía TFA al 0,1 % o ácido fórmico al 0,1 %) o agua/MeOH (que contenía TFA al 0,1 % o ácido fórmico al 0,1 %), o una columna de fase inversa C18 (19 x 250 mm, XBridge OBD, con un tamaño de partícula de 5 μ m), eluyendo con gradientes de agua del 100-0 al 0-100 %/acetonitrilo (que contiene NH₄OH al 0,1 %); o una columna ChiralPak IC (10 x 250 mm d.i., con un tamaño de partícula de 5 μ m), a menos que se indique otra cosa. Las fracciones que contienen el producto requerido (identificadas por análisis CLEM) se agruparon, el disolvente orgánico se eliminó por evaporación, y el residuo acuoso restante se liofilizó, para dar el producto final. Los productos purificados por HPLC preparativa se aislaron en forma de la base libre, sales formiato o TFA, a menos que se indique otra cosa.

La cromatografía líquida-espectroscopia de masas (CLEM) y los sistemas HPLC usados son:

Procedimiento 1

Espectrómetro de masas cuadrupolo de CL Waters Platform con una columna de fase inversa C18 (30 x 4,6 mm Phenomenex Luna 3 μ m de tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente:

ES 2 612 259 T3

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (200 µl divididos para EM con detector HP 1100 DAD en línea). Procedimiento de ionización EM - Electronebulización (ión positivo y negativo).

Procedimiento 2

- 5 Espectrómetro de masas cuadrupolo Waters ZMD con una columna de fase inversa C18 (30 x 4,6 mm Phenomenex Luna 3 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

- 10 Detección - EM, ELS, UV (200 µl divididos para EM con detector Waters 996 DAD en línea). Procedimiento de ionización EM - Electronebulización (ión positivo y negativo).

Procedimiento 3

Espectrómetro de masas cuadrupolo Waters ZMD con una columna de fase inversa C18 (30 x 4,6 mm Phenomenex Luna 3 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

- 15 Detección - EM, ELS, UV (200 µl divididos para EM con detector HP 1100 DAD en línea). Procedimiento de ionización EM - Electronebulización (ión positivo y negativo).

Procedimiento 4

- 20 Espectrómetro cuadrupolo VG Platform II con una columna de fase inversa C18 (30 x 4,6 mm Phenomenex Luna 3 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente:

ES 2 612 259 T3

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (200 µl/min divididos para la fuente IEN con detector HP1050 DAD en línea).
Procedimiento de ionización EM - Electronebulización (ión positivo y negativo).

5 Procedimiento 5

Espectrómetro de masas cuadrupolo Waters micromass ZQ2000 con una columna Acquity BEH C18 1,7 µm 100 x 2,1 mm, Acquity BEH Shield RP18 1,7 µm 100 x 2,1 mm o Acquity HSST3 1,8 µm 100 x 2,1 mm, mantenidas a 40 °C. Elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

10 Detección - EM, UV PDA. Procedimiento de ionización EM - Electronebulización (ión positivo y negativo).

Procedimiento 6

15 Columna de fase inversa Phenomenex Gemini C18 (250 x 21,20 mm 5 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: CH₃CN + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente - 90 % de A/10 % de B a 2 % de A/98 % de B durante 20 min - caudal 18 ml/min. Detección - Detector UV en línea ajustado a longitud de onda de 254 nM.

Procedimiento 7

20 Sistema de purificación Agilent 1260 infinity. Columna: XSELECT CSH Prep C18 OBD, tamaño de partícula 5 µm, 30 x 150 mm, TA. Elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; B: CH₃CN + ácido fórmico al 0,1 %. Gradiente - 90 % de A/10 % de B a 2 % de A/95 % de B durante 22 min - caudal 60 ml/min. Detección - CL/EM cuadrupolo individual en línea Agilent 6100 series.

Procedimiento 8

25 Sistema de purificación Agilent 1260 infinity. Columna: XBridge Prep C18 OBD, tamaño de partícula 5 µm, 30 x 150 mm, TA. Elución con A: agua + 0,1 % amoniaco; B: CH₃CN + amoniaco al 0,1 %. Gradiente - 90 % de A/10 % de B a 2 % de A/95 % de B durante 22 min - caudal 60 ml/min. Detección CL/EM cuadrupolo individual en línea Agilent 6100 series.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Debe reconocerse que el pico de endotermia según se mide depende de varios factores, incluyendo la máquina usada, la velocidad de calentamiento, el estándar de calibración, la humedad y la pureza de la muestra usada.

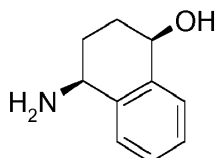
Los puntos de fusión indicados en los experimentos se estiman en base a la aparición de picos de endotermia

registrados durante el análisis por DSC.

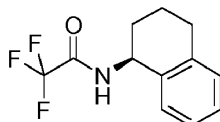
Se entenderá por el experto que, cuando se usa la expresión "sal formiato parcial", se pretende que identifique derivados donde únicamente parte del compuesto básico se ha convertido en la sal formiato y, por lo tanto, que contiene menos de un equivalente de contraión de formiato. La relación exacta de sal/base libre se proporciona por un análisis NMS asociado.

Intermedio A

(1*R*,4*S*)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol

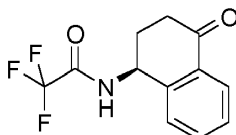


a. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetamida (Intermedio Aa)



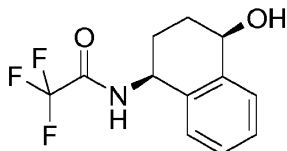
Se añadió gota a gota trifluoroacetato de etilo (24,2 ml, 204 mmol) a una solución de (*S*)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amina (Alfa Aesar; 25,0 g, 170 mmol) y trietilamina (35,5 ml, 255 mmol) en MeOH (250 ml) a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 de su volumen y después se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo en DCM (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título (41,1 g, 169 mmol, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,80-1,95 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, c, J 5,0 Hz), 6,38-6,48 (1H, s a), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m).

b. 2,2,2-Trifluoro-*N*-((*S*)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetamida (Intermedio Ab)



Se añadió sulfato de magnesio monohidrato (46,6 g, 338 mmol) en agua (500 ml) a una solución enfriada con hielo del Intermedio Aa (41,1 g, 169 mmol) en acetona (1,0 l). Se añadió en porciones permanganato potásico (80,1 g, 507 mmol) (porciones de 10,0 g) durante un periodo de 45 min. Después, la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió tiosulfato sódico pentahidrato (126 g, 510 mmol) en agua (400 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró hasta ~300 ml, y después se añadieron secuencialmente agua (1,0 l), Celite (60 g) y EtOAc (1,0 l). La mezcla se agitó vigorosamente, y después se filtró a través de una capa de Celite. La fase acuosa se extrajo en EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título (36,6 g, 142 mmol, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,20-2,30 (1H, dddd, J 13,3, 10,0, 8,8, 4,5 Hz), 2,43-2,52 (1H, dddd, J 13,3, 7,2, 4,6, 4,6 Hz), 2,67-2,77 (1H, ddd, J 17,4, 10,1, 4,6 Hz), 2,78-2,88 (1H, ddd, J 17,4, 7,1, 4,6 Hz), 5,39-5,47 (1H, td, 8,5, 4,5 Hz), 7,32-7,37 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,44-7,49 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,59-7,64 (1H, td, J 7,6, 1,4 Hz), 8,03-8,07 (1H, dd, J 7,7, 1,4 Hz).

c. 2,2,2-Trifluoro-*N*-((1*S*,4*R*)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetamida (Intermedio Ac)



Se añadió DMF desgasificada (argón pulverizado, 100 ml) al Intermedio Ab (8,00 g, 31,3 mmol) y [*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(amino-κ*N*)-1,2-difeniletíl]-4-metilbencenosulfonamidato-κ*N*]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletíl)benceno]-rutenio (Strem Chemicals Inc.; 594 mg, 0,93 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,66 ml, 62,6 mmol) a ácido fórmico enfriado con hielo (2,34 ml, 62,6 mmol) y se agitó durante 20 min, esto después se añadió a la solución de DMF. La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre DCM (200 ml) y agua (600 ml). La fase acuosa se extrajo DCM (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por FCC, usando EtOAc al 0-

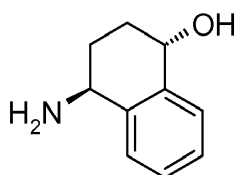
100 % en ciclohexano, proporcionó el compuesto del título (7,10 g, 27,4 mmol, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,88-1,92 (1H, d, J 4,8 Hz), 1,98-2,18 (4H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 5,165-5,24 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, s a), 7,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

d. (1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (Intermedio A)

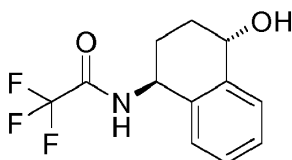
- 5 Se añadió hidróxido sódico (2,10 g, 53,0 mmol) a una solución enfriada con hielo del Intermedio Ac (3,43 g, 13,2 mmol) en MeOH/agua (2:1, 50 ml) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH, produciendo el compuesto del título (2,30 g, 13,2 mmol, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,66-1,90 (4H, m), 3,71-3,77 (1H, t, J 5,4 Hz), 4,46-4,54 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m).

10 **Intermedio B**

(1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol



a. 2,2,2-Trifluoro-N-((1S,4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-acetamida (Intermedio Ba)



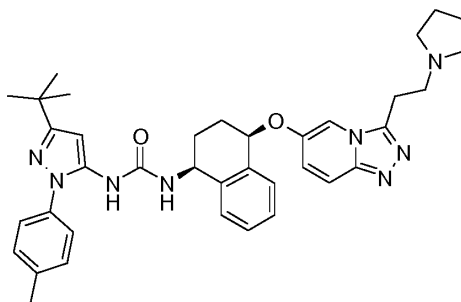
- 15 Se burbujeó argón a través de una solución del Intermedio Ab (8,00 g, 31,1 mmol) y [N-[(1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletíl]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)benceno]-rutenio (Strem Chemicals Inc.; 0,06 g, 0,93 mmol) en DMF seca (100 ml) durante 10 min. Se añadió una combinación premezclada de ácido fórmico (2,4 ml, 62,2 mmol) y Et₃N (8,60 ml, 62,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró hasta ~25 ml. Se añadió agua (70 ml) y el precipitado resultante se filtró, y se lavó con DCM (3 x 30 ml) y éter dietílico (30 ml), dejando un sólido (4,75 g). El filtrado se decantó, dejando un sólido de color oscuro. La purificación posterior por FCC, usando EtOAc al 0-30 % en ciclohexano, dio un sólido. Este se combinó con el primer sólido obtenido, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (5,93 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,60-1,83 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 4,60 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,28 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,25 (1H, ddd), 7,28 (1H, ddd), 7,50 (1H, dd), 9,78 (1H, d).

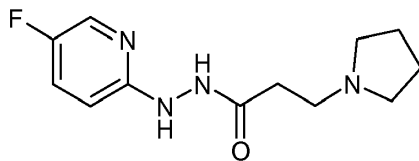
25 **b. (1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (Intermedio B)**

- A una solución de color gris del Intermedio Ba (5,55 g, 21,4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaOH (1,28 g, 32,1 mmol) en agua (15 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. Se añadió NaOH (1,28 g, 32,1 mmol) y la solución de color pardo se agitó durante 5 h. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH, dejando un sólido de color gris. El sólido se suspendió en DCM (50 ml), se sometió a ultrasonidos, se filtró y se secó al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido (2,93 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,41-1,64 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,82 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 5,08 (1H, s a), 7,13-7,22 (2H, m), 7,35-7,49 (2H, m).

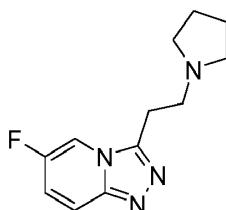
Ejemplo 1

- 35 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

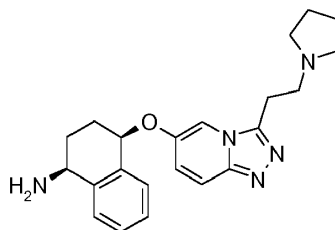


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propiónico (Intermedio 1a)

5 Se disolvieron 5-fluoro-2-hidrazinopiridina (285 mg, 2,24 mmol) y clorhidrato del ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico (400 mg, 2,24 mmol) en DMF (15 ml). Se añadieron EDC (516 mg, 2,69 mmol), HOBt (30,0 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (374 μ l, 2,69 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y después con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron al vacío y después se purificaron por FCC usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título contaminado con varias impurezas (400 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b. 6-Fluoro-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 1b)

10 Se disolvió el Intermedio 1a (400 mg) en THF (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió trifetilfosfina (643 mg, 2,45 mmol) seguido de trietilamina (682 μ l, 4,90 mmol) y hexacloroetano (581 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó por FCC usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (292 mg, 1,16 mmol, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,80-1,87 (4H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 3,00-3,10 (2H, t, J 7,3), 3,24-3,34 (2H, t, J 7,3), 7,13-7,21 (1H, ddd, J 9,9, 7,6, 2,3), 7,70-7,77 (1H, dd, J 9,8, 4,5), 8,00-8,04 (1H, m).

c. (1S,4R)-4-[3-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 1c)

20 Se añadió el Intermedio A (189 mg, 1,16 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 139 mg, 3,48 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 20 min, después se añadió el Intermedio 1b (292 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (270 mg, 0,74 mmol, 64 %). RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,80-1,86 (4H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,62-2,70 (4H, m), 2,99-3,05 (2H, t, J 7,8), 3,28-3,36 (2H, t, J 7,8), 3,98-4,04 (1H, dd, J 8,6, 5,2), 5,46-5,50 (1H, t, J 4,3), 7,22-7,40 (4H, m), 7,54-7,58 (1H, d, J 7,8), 7,63-7,68 (1H, dd, J 9,8, 0,7), 7,97 (1H, s), 8,09-8,11 (1H, d, J 1,6).

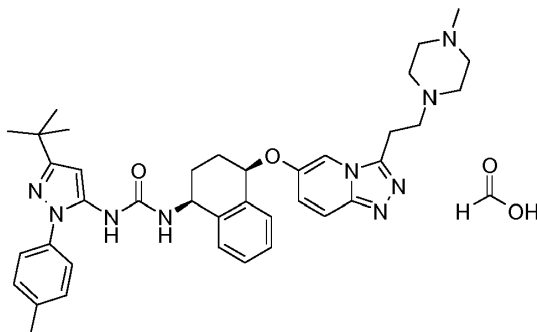
d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 1)

35 Se disolvió el Intermedio 1c (270 mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 329 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (257 μ l, 1,48 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y después se extrajo en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, después se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H_2O , ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título (78,0 mg, 0,12 mmol, 17 %). CLEM (Método 5): Tr 3,67 min, m/z 633 $[\text{MH}^+]$, RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-

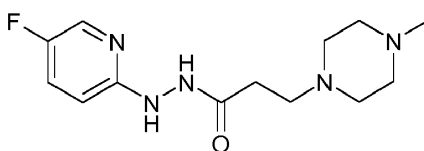
2,06 (6H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,87-4,92 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (10H, m), 7,62-7,66 (1H, d, J 9,7), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,6), 8,45 (0,6H, s).

Ejemplo 2

- 5 **Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

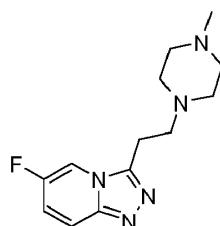


- a. **N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propiónico (Intermedio 2a)**



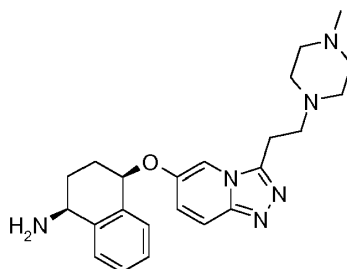
- 10 Se disolvieron 5-fluoro-2-hidrazinopiridina (295 mg, 2,32 mmol) y ácido 3-(4-metil-1-piperazinil)propiónico (400 mg, 2,32 mmol) en DCM (15 ml). Se añadieron EDC (536 mg, 2,79 mmol) y HOBt (31,0 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. La purificación adicional por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionó el compuesto del título (458 mg, 1,63 mmol, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,32 (3H, s), 2,48-2,54 (2H, t, J 6,0), 2,54-2,70 (8H, s a), 2,69-2,75 (2H, t, J 6,0), 6,60-6,65 (1H, dd, J 8,9, 3,3), 6,75-6,78 (1H, d, J 4,4), 7,25-7,34 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 3,0), 10,50 (1H, s).

- b. **6-Fluoro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 2b)**



- 20 El Intermedio 2a (458 mg, 1,63 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió trifetilfosfina (854 mg, 3,26 mmol) seguido de trietilamina (907 µl, 6,52 mmol) y hexafluoroetano (773 mg, 3,26 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y después se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. La purificación adicional por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionó el compuesto del título (310 mg, 1,18 mmol, 72 %). CLEM (Método 4): Tr 0,28 min, m/z 264 [MH⁺].

- 25 c. **(1S,4R)-4-{3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amina (Intermedio 2c)**



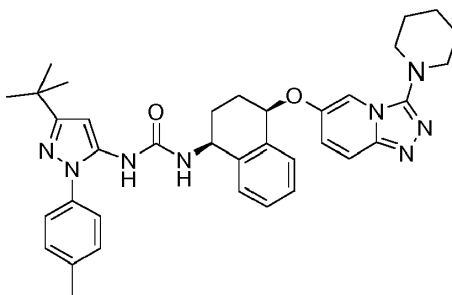
El Intermedio A (180 mg, 1,11 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 133 mg, 3,33 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 20 min, y después se añadió el Intermedio 2b (310 mg, 1,11 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de MeOH. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-20 % en DCM, dando el compuesto del título (200 mg, 0,47 mmol, 43 %). CLEM (Método 4): Tr 0,28 min, m/z 407 [MH⁺].

d. Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 2)

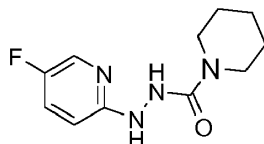
El Intermedio 2c (85,0 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 96,0 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (75,0 µl, 0,43 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, y después se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-40 % en H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título principalmente en forma de la sal del ácido fórmico (43,0 mg, 0,065 mmol, 31 %). CLEM (Método 5) Tr 3,54 min, m/z 662 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-2,05 (2H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,75 (8H, s a), 2,90-2,95 (2H, t, J 7,4), 3,29-3,32 (2H, t, J 7,4), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,8, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,21-7,35 (11H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,9), 8,40-8,50 (0,4H, s a, formiato).

Ejemplo 3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

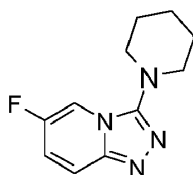


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido piperidin-1-carboxílico (Intermedio 3a)



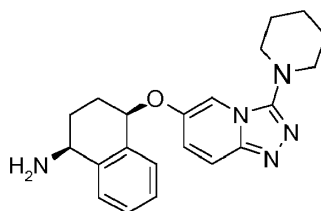
Se añadió gota a gota cloruro de 1-piperidina carbonilo (348 mg, 0,30 ml, 2,36 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (véase para referencia el documento WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 7,08 mmol) en DCM (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se lavó con agua (2 x 15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró (éter dietílico) y se filtró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (475 mg, 84 %). CLEM (Método 1): Tr 1,82 min, m/z 239 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 3b)



5 Se añadió en porciones hexacloroetano (826 mg, 3,92 mmol) a una solución del Intermedio 3a (466 mg, 1,95 mmol), trifetilfosfina (1,03 g, 3,92 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,83 mmol) en THF seco (30 ml) a TA, y la mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una goma de color naranja pálido (206 mg, 48 %). CLEM (Método 1): Tr 2,44 min, m/z 221 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-(3-Piperidinil-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-cis-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 3c)



10 Se añadió en porciones el Intermedio A (100 mg, 0,61 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 73 mg, 1,84 mmol) en DMF seca (2 ml) a TA, y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió en una porción el Intermedio 3b (135 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió NH₄Cl saturado (aprox. 0,2 ml). Después, la mezcla se dividió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (133 mg, 60 %). CLEM (Método 1): Tr 1,95 min, m/z 364 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 3)

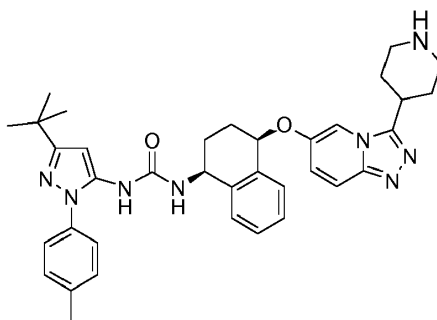
20 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 3c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 5): Tr 4,79 min, m/z 916 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,32 (9H, s), 1,60-1,77 (6H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,36 (3H, t), 3,15 (4H, m), 5,08 (1H, m), 5,18 (1H, m), 5,41 (1H, d, J 9,20), 6,28 (1H, s), 6,48 (1H s a), 6,96 (1H, dd, J 2,12, 9,75), 7,21 (2H, d, J 8,13), 7,24-7,33 (6H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, d, J 9,65).

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Cristalización del Ejemplo 3)

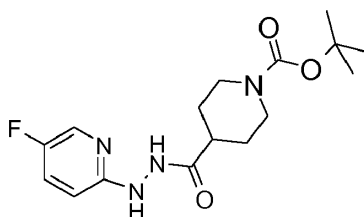
30 Se disolvió 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (3,974 g, Ejemplo 3) en alcohol terc-butílico caliente (~130 ml) y después se secó por liofilización durante una noche. Después, el material sólido se suspendió en acetato de iso-propilo (120 ml) en una cámara de maduración que se cicló entre la temperatura ambiente y 50 °C con cuatro horas usadas en cada condición. Después de 3 días, la reacción se enfrió a TA y después se agitó a TA durante cuatro días. El sólido de color blanquecino resultante se aisló por filtración y se secó a 40 °C/0,5 mbar. Rendimiento = 3,67 g (92 %). Pf = 253 °C.

35 Ejemplo 4

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

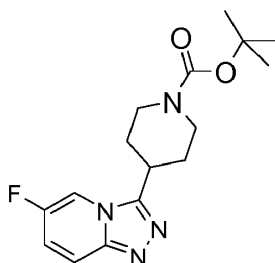


a. Éster terc-butílico del ácido 4-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 4a)



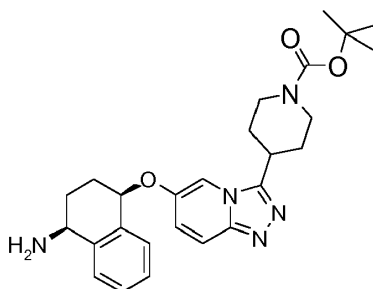
- 5 Se añadió lentamente EDC (543 mg, 2,83 mmol) a una solución agitada de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol), mono-terc-butyl éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (Aldrich, 649 mg, 2,83 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La solución se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró (éter dietílico), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (713 mg, 82 %). CLEM (Método 1): Tr 2,76 min, m/z 339 [MH⁺].

b. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 4b)



- 15 Se añadió en porciones hexafluoroetano (990 mg, 4,18 mmol) a una solución del Intermedio 4a (707 mg, 2,09 mmol), trifetilfosfina (1,103 g, 4,18 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,36 mmol) en THF seco (30 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando un sólido de color naranja pálido. Este se trituró (éter dietílico), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ante (540 mg, 80 %). CLEM (Método 1): Tr 2,79 min, m/z 321 y 221(-Boc) [MH⁺].

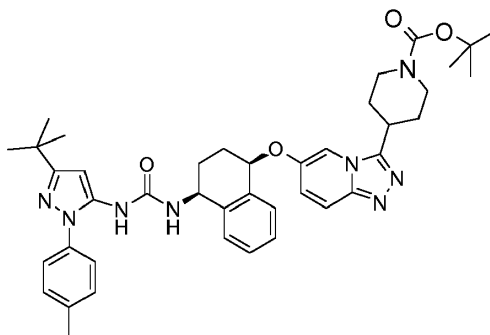
c. Éster terc-butílico del ácido 4-[6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. (Intermedio 4c)



Se añadió en porciones el Intermedio A (100 mg, 0,61 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite

5 mineral, 73 mg, 1,84 mmol) en DMF seca (2 ml) a TA. Después, la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió en una porción el Intermedio 4b (193 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió NH₄Cl saturado (aprox. 0,2 ml). La mezcla se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (261 mg, 92 %). CLEM (Método 1): Tr 2,19 min, m/z 464 [MH⁺].

d. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-[[[(1S,4R)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. (Intermedio 4d)



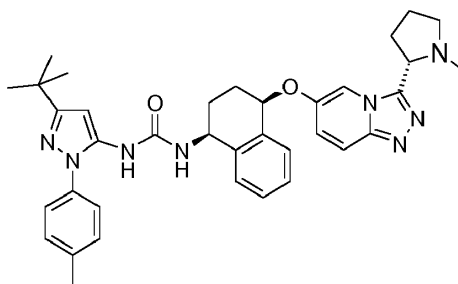
10 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 4c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 1): Tr 3,89 min, m/z 719 [MH⁺].

15 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[[[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 4)**

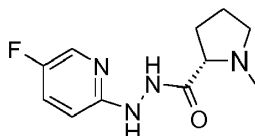
20 Se añadió gota a gota HCl (4 M en dioxano, 1 ml) a una solución del Intermedio 4d (272 mg, 0,37 mmol) en MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se pasó a un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando una espuma de color pardo. La purificación adicional por HPLC (MeCN al 50-95 % en H₂O) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (37 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z 519 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (9H, s), 1,87-1,97 (5H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,81 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,19 (2H, m), 5,08 (1H, m), 5,22 (1H, m), 5,44 (1H, m), 6,29 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J 2,13, 9,80), 7,23-7,32 (7H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,63 (1H, d, J 9,75).

Ejemplo 5

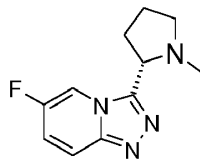
25 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[[[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**



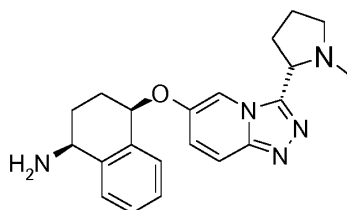
a. [N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 5a)



30 Se añadió en porciones EDC (271 mg, 1,41 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 0,15 g, 1,18 mmol), N-metil-L-prolina monohidrato (0,20 g, 1,36 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en DCM seco (5 ml) a TA y se agitó durante 16 h. La solución se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (189 mg, 67 %). CLEM (Método 1): Tr 0,31 min, m/z 239 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 5b)

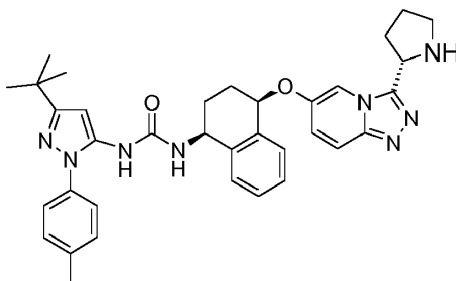
5 Se añadió en porciones hexacloroetano (375 mg, 1,59 mmol) a una solución del Intermedio 5a (189 mg, 0,79 mmol), trifenilfosfina (416 mg, 1,59 mmol) y trietilamina (0,44 ml, 3,17 mmol) en THF seco (10 ml) a TA y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (136 mg, 78 %). CLEM (Método 1): Tr 0,45 min, m/z 221 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermedio 5c)

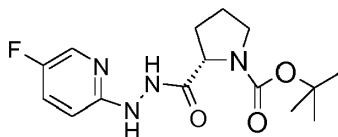
10 Se añadió en porciones el Intermedio A (128 mg, 0,77 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 92 mg, 2,30 mmol) en DMF seca (3 ml) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió en una porción el Intermedio 5b (169 mg, 0,77 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió NH₄Cl saturado (aprox. 0,2 ml). La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (103 mg, 36 %). CLEM (Método 1): Tr 1,34 min, m/z 364 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 5)

20 El compuesto del título se preparó con el Intermedio 5c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 5): Tr 3,76 min, m/z 319 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (9H, s), 1,88-2,12 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,21-2,30 (2H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,19-3,24 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 5,05-5,12 (1H, m), 5,17 (1H, t, J 4,0), 5,25 (1H, d, J 8,7), 6,25-6,27 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J 2,0, 9,8), 7,22-7,34 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 8,5), 7,61 (1H, d, J 9,8), 8,27 (1H, m).

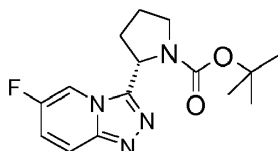
Ejemplo 6**1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea**

30 **a. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio 6a)**



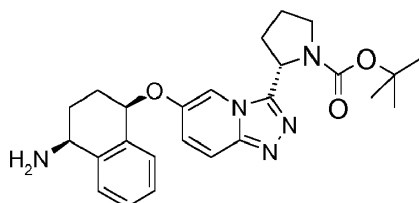
Se añadió en porciones EDC (543 mg, 2,83 mmol) a una solución agitada de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol), N-terc-butylcarbonil-L-prolina (609 mg, 2,83 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (15 ml) a TA y se agitó durante 18 h. La solución se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (767 mg, 100 %). CLEM (Método 1): Tr 2,69 min, m/z 325 [MH⁺].

b. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio 6b)



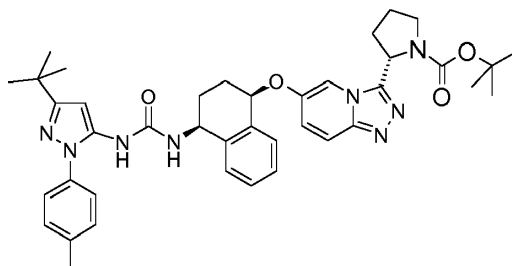
Se añadió en porciones hexafluoroetano (1,34 g, 5,65 mmol) a una solución del Intermedio 6a (917 mg, 2,83 mmol), trifetilfosfina (1,48 g, 5,65 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11,3 mmol) en THF seco (15 ml) a TA y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color ante (669 mg, 77 %). CLEM (Método 4): Tr 2,48 min, m/z 307 [MH⁺].

c. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico. (Intermedio 6c)



Se añadió en porciones el Intermedio A (150 mg, 0,92 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 110 mg, 2,76 mmol) en DMF seca (2 ml) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió en una porción el Intermedio 6b (281 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió NH₄Cl saturado (aprox. 0,2 ml). La mezcla se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (74 mg, 18 %). CLEM (Método 1): Tr 2,08 min, m/z 450 [MH⁺].

d. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(6-[[[(1S,4R)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico. (Intermedio 6d)



El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 6c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 1): Tr 3,88 min, m/z 705 [MH⁺].

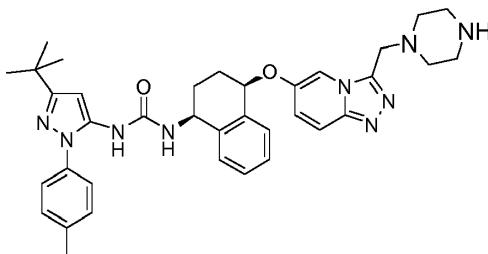
e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[[[(1S,4R)-4-((S)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 6)

Se añadió HCl (4 M en dioxano; 1 ml) a una solución del Intermedio 6d (225 mg, 0,32 mmol) en MeOH (0,5 ml) a TA y se agitó durante 8 h. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g), eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando una espuma de color pardo. La purificación adicional por HPLC (50-85 % MeCN en H₂O (NH₃ al 0,1 %)) dio el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (7 mg, 4 %). CLEM (Método 5): Tr 3,73 min, m/z 605 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (9H, s), 1,84-2,07 (5H, m), 2,18-2,31 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 4,64 (1H, t, J 7,5), 5,01-5,08 (1H, m), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,27 (1H, d, J 8,8), 6,24

(2H, s), 7,02 (1H, dd, J 2,2, 10,0), 7,19-7,28 (6H, m), 7,37 (2H, d, J 8,4), 7,58 (1H, d, J 10,0), 7,98 (1H, m).

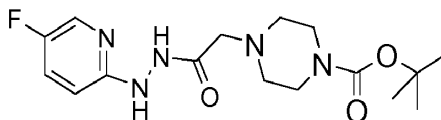
Ejemplo 7

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



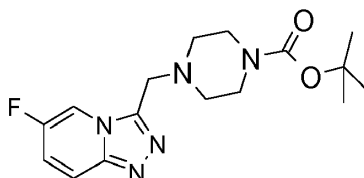
5

a. Éster terc-butílico del ácido 4-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonilmetil]-piperazina-1-carboxílico (Intermedio 7a)



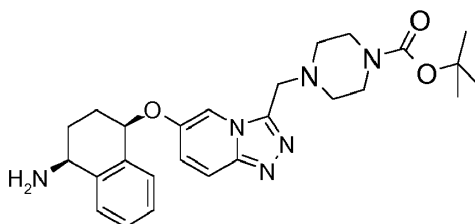
10 Se añadió en porciones EDC (543 mg, 2,83 mmol) a una solución de ácido 2-(4-Boc-1-piperazinil)acético (576 mg, 2,36 mmol), 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (15 ml) a TA y se agitó durante 16 h. La solución se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (667 mg, 80 %). CLEM (Método 1): Tr 1,99 min, m/z 354 [MH⁺].

15 b. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Intermedio 7b)



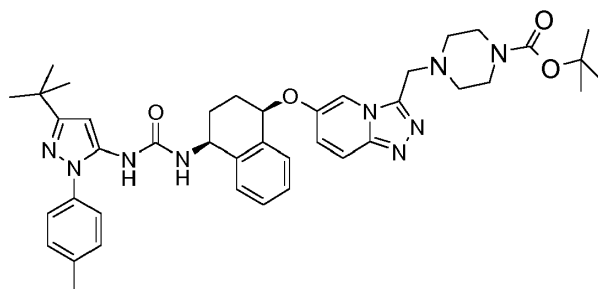
20 Se añadió en porciones hexacloroetano (893 mg, 3,77 mmol) a una solución del Intermedio 7a (667 mg, 1,89 mmol), trifetilfosfina (990 mg, 3,77 mmol) y trietilamina (1,05 ml, 7,55 mmol) en THF seco (20 ml) a TA y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando un sólido de color blanquecino. Este se trituroó (éter dietílico), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro CLEM (Método 1): Tr 2,33 min, m/z 336 [MH⁺].

25 c. Éster terc-butílico del ácido 4-[6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico. (Intermedio 7c)



El compuesto del título se preparó con el Intermedio 7b y el Intermedio A usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 etapa c. CLEM (Método 1): Tr 1,98 min, m/z 479 [MH⁺].

30 d. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-((1S,4R)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico. (Intermedio 7d)



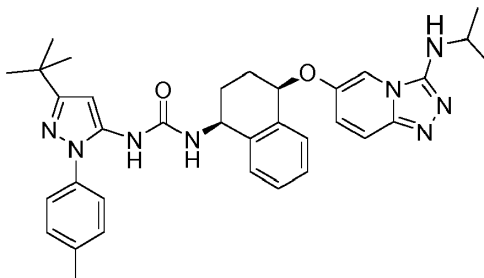
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 7c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 1): Tr 3,59 min, m/z 734 [MH⁺].

5 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3- [(1 S,4R)-4-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 7)**

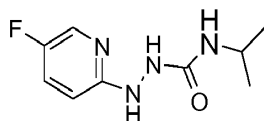
Se añadió HCl (4 M en dioxano; 1 ml) a una solución del Intermedio 7d (92 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1 ml) a TA y se agitó durante 4,5 h. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando una espuma de color amarillo pálido. La purificación adicional por HPLC (MeCN al 40-80 % en H₂O (NH₃ al 0,1 %)) dio el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (28 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 3,59 min, m/z 634 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (9H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,38-2,48 (4H, m), 2,80-2,83 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,06-5,12 (1H, m), 5,20-5,24 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,34 (1H, s a), 7,08 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,23-7,36 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 7,7), 7,63 (1H, d, J 9,5), 8,14 (1H, m).

15 **Ejemplo 8**

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea

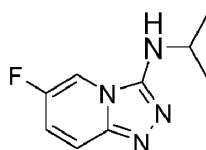


a. 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-N-(propan-2-il)hidrazinacarboxamida (Intermedio 8a)



20 Se añadió gota a gota isocianato isopropílico (0,25 ml, 2,60 mmol), durante 2 min, a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) en DCM seco (10 ml) a TA y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró (éter dietílico) y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (464 mg, 93 %). CLEM (Método 1): Tr 1,92 min, m/z 213 [MH⁺].

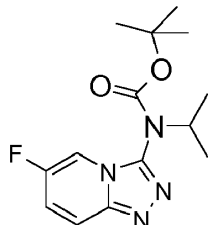
b. (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-amina. (Intermedio 8b)



30 Se añadió en porciones hexacloroetano (1,77 g, 7,75 mmol) a una solución del Intermedio 8a 822 mg, 3,87 mmol), trifetilfosfina (2,03 g, 7,75 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,49 mmol) en THF seco (15 ml) a TA y se agitó durante 16 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por SCX-2,

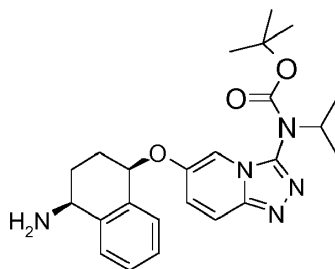
eluyendo con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color ante (618 mg, 82 %). CLEM (Método 1): Tr 1,55 min, m/z 195 [MH⁺].

c. Éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-carbámico. (Intermedio 8c)



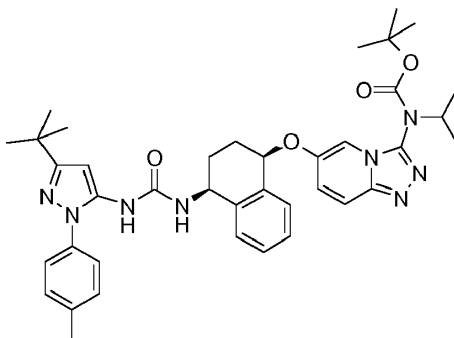
5 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (472 mg, 2,16 mmol) en DCM seco (1 ml) a una solución del Intermedio 8b (168 mg, 0,86 mmol) en DCM (2 ml). Después, se añadió 4-(1-Pirrolidinil)piridina (aprox. 5 mg) a TA y se agitó durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando una espuma de color oscuro. La purificación adicional por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionó el compuesto del título (112 mg). CLEM (Método 4): Tr 2,90 min, m/z 295 [MH⁺]/589 [2MH⁺]

d. Éster terc-butílico del ácido [6-((1S,4R)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)]-isopropil-carbámico (Intermedio 8d)



15 Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 45 mg, 1,14 mmol) a una solución del Intermedio A (62 mg, 0,38 mmol) en DMF seca (1 ml) a TA y se agitó durante 15 min. Se añadió el Intermedio 8c (112 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando una goma de color oscuro. La purificación adicional por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionó el compuesto del título (75 mg, 45 %). CLEM (Método 1): Tr 2,20 min, m/z 438 [MH⁺].

e. Éster terc-butílico del ácido (6-((1S,4R)-4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-carbámico. (Intermedio 8e)



25 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 8d y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 4): Tr 3,98 min, m/z 693 [MH⁺].

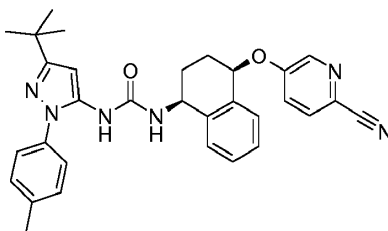
f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 8)

30 Se añadió HCl (4,0 M en dioxano; 1 ml) a una solución del Intermedio 8e (110 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1 ml) a TA y se agitó durante 5 h. La solución se cargó sobre un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en

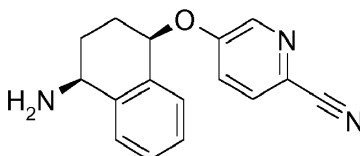
MeOH, proporcionando una goma de color oscuro. La purificación adicional por HPLC (eluyendo con MeCN al 50-90 % en H₂O (NH₃ al 0,1 %)) dio el compuesto del título en forma de un polvo incoloro después de la liofilización (10 mg, 11 %). CLEM (Método 5): Tr 4,15 min, m/z 593 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,21-1,27 (15H, m), 1,87 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,85 (1H, s a), 3,94 (1H, m), 5,02 (1H, m), 5,11 (1H, t, J 4,13), 5,59 (1H, d), 6,24 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J 9,93, 2,05), 7,14 (3H, d, J 8,13), 7,20-7,26 (3H, m), 7,30-7,34 (3H, m).

Ejemplo 9

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-cianopiridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



10 a. 5-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo (Intermedio 9a)



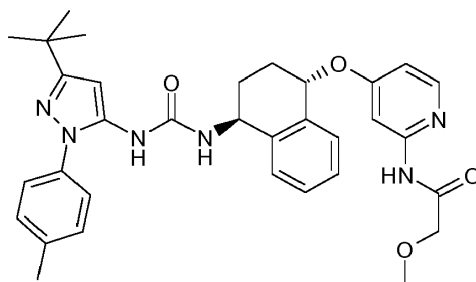
Se añadió Intermedio A (300 mg, 1,84 mmol) a una suspensión agitada enfriada con hielo de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 221 mg, 5,52 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió 2-ciano-5-fluoropiridina (224 mg, 1,84 mmol) y la reacción se calentó a TA. Después de 90 min, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua y la mezcla se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (150 ml). Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título (255 mg, 0,96 mmol, 52 %). CLEM (Método 4): Tr 0,28, 1,73, m/z 266,1 [MH⁺].

20 b. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-cianopiridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Ejemplo 9)

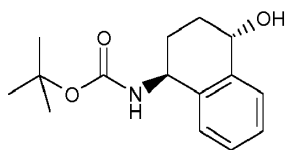
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 9a y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 5): Tr 5,25 min, m/z 521 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (9H, s), 1,76-1,88 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,36 (3H, s), 4,94-4,98 (1H, d, J 8,8), 5,00-5,08 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, t, J 3,6), 6,03 (1H, s), 6,22 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,21-7,26 (3H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 7,34-7,38 (2H, d, J 8,3), 7,63-7,66 (1H, d, J 8,8), 8,36-8,38 (1H, d, J 2,7).

Ejemplo 10

N-(4-((1S,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-2-metoxiacetamida

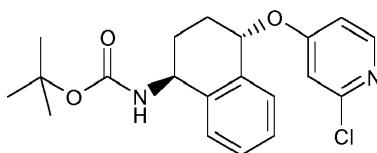


30 a. Éster terc-butílico del ácido ((1S,4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (Intermedio 10a)



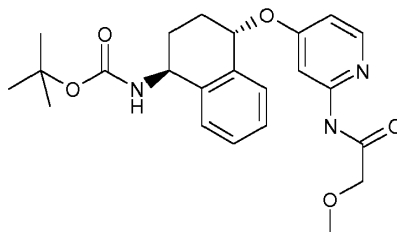
5 Se suspendió el Intermedio B (1,62 g, 9,94 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,40 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Parte del material insoluble aún estaba presente, por lo que la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con DCM. El filtrado se evaporó, dando un sólido de color blanquecino y después se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,38 g, 91 %). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 1,42 (9H, s), 1,54-1,70 (2H, m), 1,92-2,18 (2H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 5,17 (1H, d, J 6,3), 7,10-7,25 (4H, m), 7,39-7,46 (1H, m).

b. Éster terc-butílico del ácido [(1S,4S)-4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-carbámico (Intermedio 10b)



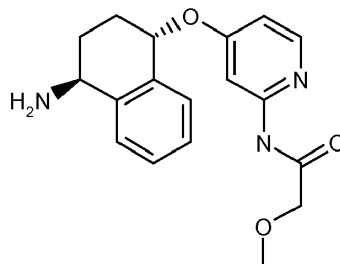
10 Se suspendió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,32 g, 8,00 mmol) en DMF seca (15 ml) en una atmósfera de argón. A esto se le añadió el Intermedio 10a (1,05 g, 4,00 mmol) seguido de 2-cloro-4-nitropiridina (0,64 g, 4,02 mmol). La mezcla de color oscuro se agitó a TA en una atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron al vacío. La purificación por FCC, eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,43 g, 95 %). CLEM (Método 3): Tr 4,22 min, m/z 373,1 [MH⁺].

c. Éster terc-butílico del ácido {(1S,4S)-4-[2-(2-metoxi-acetilamino)-piridin-4-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-carbámico (Intermedio 10c)



20 Se suspendieron el Intermedio 10b (562 mg, 1,50 mmol), 2-metoxiacetamida (334 mg, 3,75 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (518 mg, 3,75 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se calentaron, se desgasificaron, y se pusieron en una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añadió acetato de paladio (34,0 mg, 0,15 mmol). La mezcla se desgasificó y después se calentó a reflujo durante 17 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con DCM, y se evaporó, dando una goma de color amarillo. La purificación por FCC, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (281 mg, 44 %). CLEM (Método 3): Tr 3,27 min, m/z 450,2 [MNa⁺].

d. N-[4-((1S,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida (Intermedio 10d)



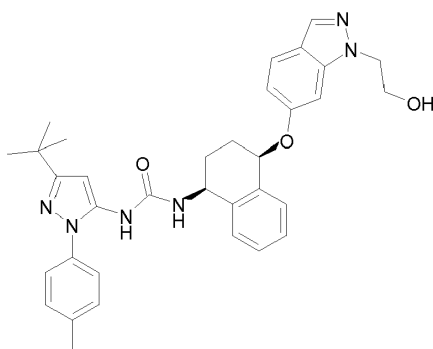
30 A una solución del Intermedio 10c (272 mg, 0,64 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (2 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre un cartucho Isolute SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 0,4-1 M en MeOH, dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (208 mg, 100 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 350,2 [MNa⁺].

e. N-(4-((1S,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida (Ejemplo 10)

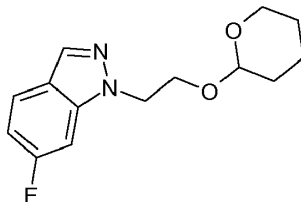
A una solución del Intermedio 10d (204 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (0,127 ml, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), se le añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315 mg, 0,78 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 17 h, y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano, dando el producto ligeramente impuro (0,262 g). La purificación adicional por HPLC (Método 6) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (102 mg, 28 %). CLEM (Método 5): Tr 4,51 min, m/z 583 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,69-1,81 (1H, m), 1,90-2,24 (3H, m), 2,36 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,86-4,94 (1H, m), 5,62-5,67 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J 2,5, 5,9), 7,03 (1H, d, J 8,4), 7,26-7,37 (8H, m), 7,60 (1H, d a, J 2,0), 8,01 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 5,7), 9,90 (1H, s).

Ejemplo 11

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

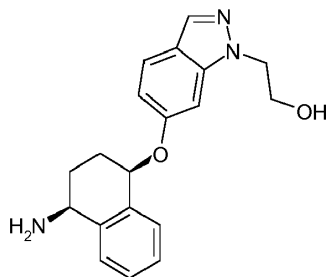


a. 6-Fluoro-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indazol (Intermedio 11a)



Una mezcla de 6-fluoro-1H-indazol (2,0 g, 14,7 mmol), y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-pirano (3,38 g, 16,2 mmol) en DMF (25 ml) se trató con carbonato de cesio (6,1 g, 18,7 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. El volumen de disolvente se redujo al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando ciclohexano al 0-50 % en EtOAc, proporcionando el producto del título y un aceite de color amarillo. CLEM (Método 1): Tr 3,42 min, m/z 181 [MH⁺] (M-THP). RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) 1,52-1,56 (6 H, m), 3,39-3,49 (1 H, m), 3,57-3,68 (1 H, m), 3,89-3,91 (1 H, m), 4,19-4,21 (1 H, m), 4,56-4,57 (3 H, m), 6,88 (1 H, td, J 9,15 y 2,26), 7,30 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 8,04 (1 H, s).

b. 2-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-indazol-1-il]-etanol (Intermedio 11b)



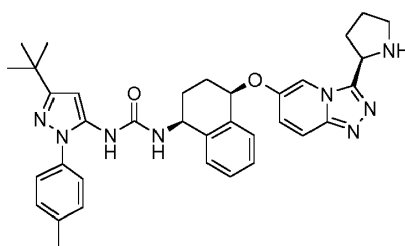
Se añadió en porciones el Intermedio A (212 mg, 1,3 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 120 mg, 3,0 mmol) en DMF (3 ml) a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió gota a gota una solución del Intermedio 11a (264,3 mg, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante

2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se vertió sobre hielo-agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH. La purificación adicional por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. CLEM (Método 1): Tr 1,80 min, m/z 323 [MH⁺].

c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 11)

El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 11b y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315 mg, 0,78 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 etapa d. CLEM (Método 5): Tr 4,99 min, m/z 578 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,22 (9 H, s), 1,81-1,92 (2 H, m), 2,02-2,06 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 3,74-3,75 (2 H, m), 4,34 (2 H, t, J 5,75), 4,78 (2 H, m), 5,53 (1 H, t, J 4,8), 6,28 (1 H, s), 6,74 (1 H, dd, J 8,75 y 2,03), 7,08 (1 H, d, J 8,53), 7,27-7,28 (9 H, m), 7,57 (1 H, d, J 8,75), 7,89 (1 H, s), 7,96 (1 H, s).

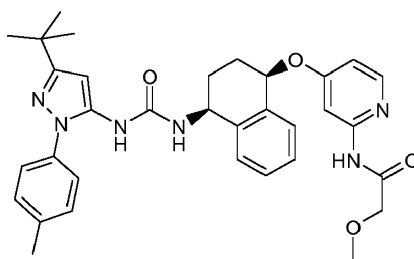
Ejemplo 12



1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-((R)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó partiendo de N-terc-butilcarbonil-D-prolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6. CLEM (Método 5): Tr 3,69 min, m/z 605 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (9H, s), 1,86-2,39 (8H, m), 2,36 (3H, s), 2,96-3,08 (2H, m), 4,51 (1H, t, J 7,4 Hz), 5,04-5,10 (1H, m), 5,24 (1H, t, J 4,0 Hz), 5,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 6,30 (1H, s), 6,57 (1H, s a), 7,03 (1H, dd, J 2,2, 10,0 Hz), 7,20 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,23-7,34 (4H, m), 7,38 (2H, d, J 7,4 Hz), 7,56 (1H, d, J 9,8 Hz), 7,92 (1H, m).

Ejemplo 13

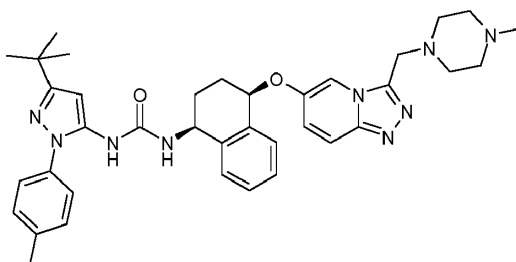


N-(4-((1R,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida

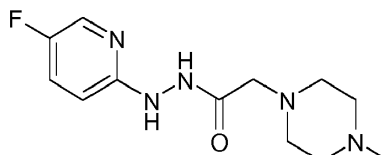
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio A usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 10. CLEM (Método 5): Tr 4,54 min, m/z 583 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,66-2,11 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,0 (2H, s), 4,72-4,81 (1H, m), 5,49-5,58 (1H, m), 6,26 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J 5,8, 2,2 Hz), 7,07 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,19-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,96 (1H, s), 8,12 (1H, d, J 5,8 Hz), 9,86 (1H, s a).

Ejemplo 14

Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

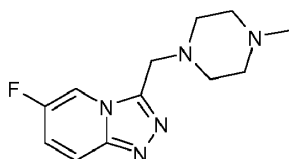


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético (Intermedio 14a)



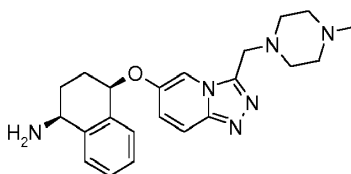
5 Se disolvieron 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 500 mg, 3,94 mmol) y ácido 4-metil-1-piperazin-1-il acético (684 mg, 4,33 mmol) en DMF (10,0 ml). Se añadieron EDC (831 mg, 4,33 mmol) y HOBT (53,0 mg, 0,39 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 4-20 % en DCM, dando el compuesto del título (570 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,32 (3H, s), 2,47-2,56 (4H, s a), 2,62-2,71 (4H, s a), 3,18 (2H, s), 6,56-6,61 (1H, s a), 6,60-6,66 (1H, dd, J 8,9, 3,4 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,93 (1H, s a).

b. 6-Fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 14b)



15 El Intermedio 14a (570 mg, 2,13 mmol) se disolvió en THF (20,0 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió trifetilfosfina (1,12 g, 4,27 mmol) seguido de trietilamina (1,19 ml, 8,54 mmol) y hexacloroetano (1,01 g, 4,27 mmol). La reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó sobre un cartucho SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (470 mg, 1,89 mmol, 89 %). CLEM (Método 1): Tr 0,36 min, m/z 250 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 14c)



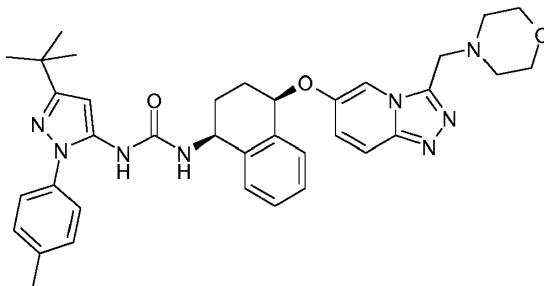
20 Se añadió el Intermedio A (200 mg, 1,22 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 146 mg, 3,66 mmol) en DMF (6,0 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 14b (305 mg, 1,22 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH. La solución se diluyó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (240 mg, 0,61 mmol, 50 %). CLEM (Método 4): Tr 0,29 min, m/z 393 [MH⁺].

d. Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 14)

30 Se disolvió el Intermedio 14c (120 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se añadieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 124 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (106 µl, 0,61 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 20 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, después se purificó adicionalmente por HPLC

(columna C18 X-select, MeCN al 20-70 % en H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de la sal ácido fórmico (103 mg, 0,16 mmol, 52 %). CLEM (Método 5): Tr 3,63 min, m/z = 648 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,52-2,67 (8H, s a), 4,05-4,09 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,11-4,15 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,41-5,44 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,21-8,22 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,44-8,45 (0,25H, s).

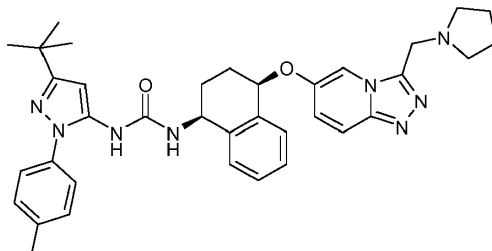
Ejemplo 15



Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-morfolin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

El compuesto del título se preparó partiendo de ácido 1-morfolinoacético usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. CLEM (Método 5): Tr 4,02 min, m/z = 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,97 (1H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,53 (4H, m), 3,60-3,64 (4H, m), 4,01-4,05 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,08-4,12 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 9,0, 5,6 Hz), 5,42-5,45 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,66 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,24-8,26 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,48-8,52 (0,25H, s).

Ejemplo 16

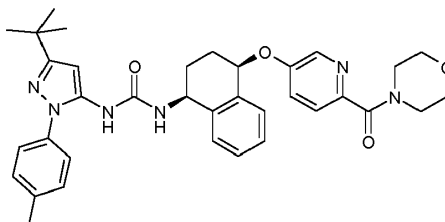


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

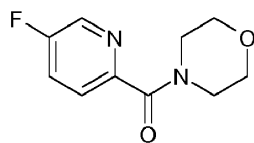
El compuesto del título se preparó partiendo de clorhidrato del ácido 1-pirrolidin-1-il-acético (para un procedimiento de referencia véase el documento US5756533) usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. CLEM (Método 5): Tr 3,72 min, m/z = 619 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,80-1,85 (4H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,65-2,70 (4H, m), 4,21-4,26 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,26-4,31 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,87-4,92 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,40-5,43 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 9,9 Hz), 8,23-8,24 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,29-8,31 (0,3H, s a).

Ejemplo 17

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

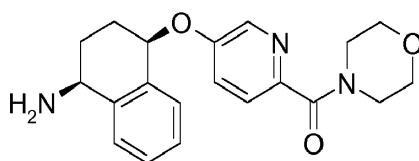


a. (5-Fluoro-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio 17a)



Se disolvió 2-ciano-5-fluoropiridina (1,00 g, 8,19 mmol) en ácido clorhídrico (acuoso al 37 %, 1,0 ml), se calentó a 60 °C durante 18 h y después se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en DMF (40,0 ml) y se añadieron EDC (1,89 g, 9,83 mmol), HOBt (111 mg, 0,82 mmol), morfolina (787 μ l, 9,00 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 9,00 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (100 ml), y se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título (350 mg), contaminado con una impureza individual (~10 % por integración de RMN). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 1): Tr 1,88 min, m/z 211 $[MH^+]$.

10 **b. [5-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona (Intermedio 17b)**



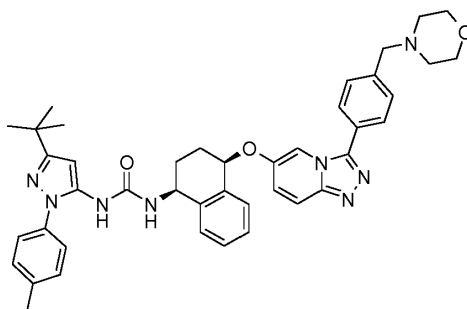
Se añadió el Intermedio A (150 mg, 0,92 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 147 mg, 3,66 mmol) en DMF (3,0 ml). La reacción se agitó durante 20 min, después se añadió el Intermedio 17a (280 mg) en DMF (3,0 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH. La solución se diluyó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó secuencialmente con MeOH y NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron al vacío y después se purificaron por FCC, usando $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (234 mg, 0,66 mmol, 72 %). CLEM (Método 4): Tr 1,60 min, m/z 354 $[MH^+]$.

20 **c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 17)**

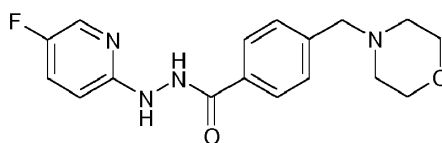
Se disolvió el Intermedio 17b (234 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y se añadieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 268 mg, 0,66 mmol) y diisopropiletilamina (229 μ l, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h, después se enfrió, se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (120 mg, 0,20 mmol, 30 %). CLEM (Método 5): Tr 4,76 min, m/z = 609 $[MH^+]$. RMN 1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,57-3,76 (8H, m a), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,6, 5,5 Hz), 5,54-5,57 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,20-7,34 (9H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 8,24-8,26 (1H, dd, J 2,4, 0,8 Hz).

30 **Ejemplo 18**

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

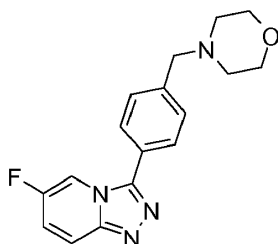


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (Intermedio 18a)



5 Se añadió HOBt (53 mg, 0,39 mmol) a (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 500 mg, 3,94 mmol), ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,04 g, 4,72 mmol) y EDC (907 mg, 4,72 mmol) en DCM (5,0 ml) y la reacción se agitó durante 4 h. La reacción se repartió entre DCM (75 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron al vacío y después se purificaron por FCC usando [NH₃ 2 M al 0,5-7,5 % en MeOH] en DCM, dando el compuesto del título (980 mg, 2,97 mmol, 75 %). CLEM (Método 4): Tr 0,27, m/z 331 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 18b)

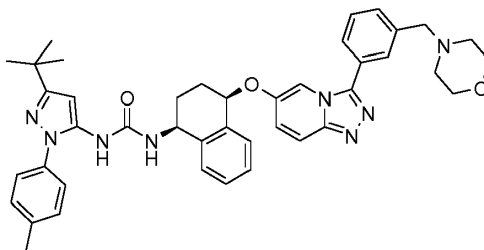


10 A una solución enfriada con hielo del Intermedio 18a (980 mg, 2,97 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,56 g, 5,94 mmol), trietilamina (1,65 ml, 11,9 mmol) y hexacloroetano (1,40 g, 5,94 mmol). La reacción se agitó durante 90 min, después se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (75 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron al vacío y después se purificaron por SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título (640 mg, 2,05 mmol, 69 %). CLEM (Método 2): Tr 0,28, 1,32, m/z 313 [MH⁺].

c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 18)

20 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 18b usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. CLEM (Método 5): Tr 3,79 min, m/z = 711 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,44-2,49 (4H, t, J 4,2 Hz), 3,56 (2H, s), 3,68-3,71 (4H, t, J 4,6 Hz), 5,00-5,06 (1H, td, J 8,8, 5,2 Hz), 5,11-5,17 (2H, m), 6,22 (2H, s), 7,06-7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,49-7,53 (2H, d, J 8,1 Hz), 8,68-7,71 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,81-7,82 (1H, d, J 1,6 Hz).

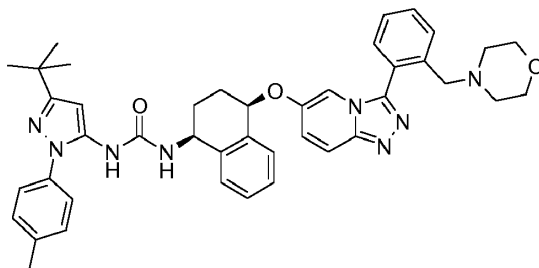
25 Ejemplo 19



1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

30 El compuesto del título se preparó partiendo de ácido 3-morfolin-4-ilmetil-benzoico usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 18. CLEM (Método 5): Tr 3,81 min, m/z 711,3 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,29 (9H, s), 1,89-2,10 (3H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,45-2,50 (4H, t, J 4,3 Hz), 3,61 (2H, s), 3,61-3,65 (4H, t, J 4,6 Hz), 4,84-4,88 (1H, dd, J 8,9, 5,7 Hz), 5,36-5,39 (1H, t, J 4,1 Hz), 6,31 (1H, s), 7,18-7,38 (9H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, dt, J 6,4, 2,3 Hz), 7,72-7,75 (1H, d, J 9,9 Hz), 7,80 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, d, J 1,7 Hz).

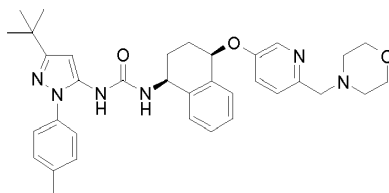
Ejemplo 20



1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 El compuesto del título se preparó partiendo de ácido 2-morfolin-4-ilmetil-benzoico usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 18. CLEM (Método 5): Tr 4,00 min, m/z 711,4 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,04-2,18 (5H, m), 2,38 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, s a), 3,50-3,54 (1H, d, J 13,5 Hz), 3,54-3,58 (1H, d, J 13,5 Hz), 4,81-4,86 (1H, dd, J 8,8, 5,6 Hz), 5,29-5,33 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,31 (1H, s), 7,17-7,35 (9H, m), 7,35-7,39 (1H, dd, J 9,9, 2,0 Hz), 7,49-7,59 (6H, m), 7,74-7,78 (1H, d, J 9,9 Hz).

10 Ejemplo 21

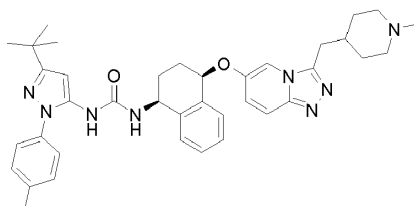


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

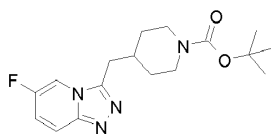
- 15 Se añadió complejo de borano dimetilsulfuro (2 M en THF, 99 µl, 0,20 mmol) a una solución del Ejemplo 17 (60,0 mg, 0,099 mmol) en THF (3,00 ml). La reacción se agitó durante 20 min y después se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se añadió más cantidad de complejo de borano dimetilsulfuro (2 M en THF, 99 µl, 0,20 mmol). Después de agitar durante 20 min a TA, la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se añadió más cantidad de complejo de borano dimetilsulfuro (2 M en THF, 99 µl, 0,20 mmol). Después de agitar durante 20 min a TA, la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH, y después se evaporó al vacío. Después, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-60 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (11 mg, 19 %). CLEM (Método 5): Tr 3,78 min, m/z 595,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (4H, t, J 9,3), 3,57 (2H, s), 3,66 (4H, t, J 9,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,7), 5,44 (1H, t, J 8,7), 6,33 (1H, s), 7,19-7,34 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 8,5), 7,51 (1H, dd, J 8,7, 2,9), 8,15 (1H, d, J 2,8).
- 20
- 25

Ejemplo 22

- 30 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

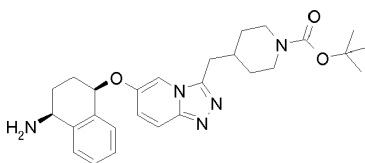


a. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 22a)



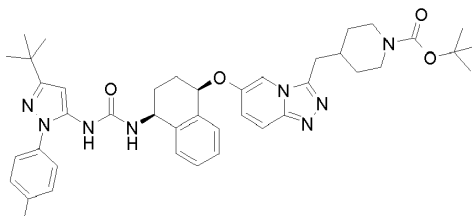
Una solución de color pardo oscuro de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (549 mg, 4,32 mmol) y *N*-Boc-4-piperidina acetaldehído (Aldrich, 982 mg, 4,32 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min, después se enfrió a 0 °C, se diluyó con DCM (25 ml) y después se añadió en porciones (diacetoxiyodo)benceno (1,67 g, 5,18 mmol) durante 1 min. La solución de color púrpura se agitó a TA durante 30 min, después se añadió NaOH acuoso (1 M, 20 ml) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color naranja. La FCC, usando MeOH al 3 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (1,53 g, 90 %). CLEM (Método 3): Tr 3,15, m/z 235 [M-CO₂C₄H₉+H⁺].

10 **b. Éster terc-butílico del ácido 4-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 22b)**



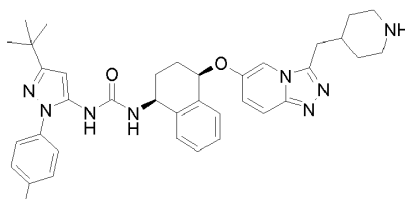
A una solución del Intermedio A (392 mg, 2,40 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 240 mg, 6,00 mmol) y la suspensión de color pardo resultante se agitó a TA durante 45 min (CARE: desprendimiento de gas). Se añadió el Intermedio 22a (669 mg, 2,00 mmol) y la solución de color pardo oscuro se agitó a 60 °C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dejó un residuo de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 4-9 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (421 mg, 44 %). CLEM (Método 3): Tr 2,45 min, m/z 478 [MH⁺].

20 **c. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-((1R,4S)-4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 22c)**



Una solución de color pardo oscuro de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 162 mg, 0,401 mmol), el Intermedio 22b (174 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,079 ml, 0,455 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se enfrió a TA, se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. La FCC, usando MeOH al 2-6 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (155 mg, 58 %). CLEM (Método 3): Tr 4,16 min, m/z 733 [MH⁺].

30 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 22d)**



Una solución de color naranja del Intermedio 22c (155 mg, 0,211 mmol) y TFA (0,157 ml, 2,11 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a TA durante 3 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (1 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH (15 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (15 ml); la

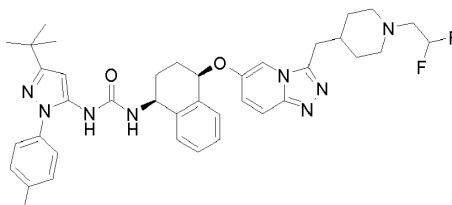
35

concentración al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (116 mg, 87 %). CLEM (Método 3): Tr 2,90 min, m/z 633 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 22)

- 5 A una suspensión del Intermedio 22d (58 mg, 0,0917 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua, 0,074 ml, 0,917 mmol) en DCM-MeOH (4:1, 2,5 ml), se le añadieron secuencialmente AcOH (0,0105 ml, 0,183 mmol) y NaBH(OAc)₃ (38,8 mg, 0,183 mmol), después la solución se agitó a TA durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío hasta ~0,5 ml de volumen, se diluyó con MeOH (0,5 ml), después se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (15 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (15 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color pardo pálido. El análisis por HPLC (XBridge C 18, MeCN al 40-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización (15,0 mg, 25 %). CLEM (Método 5): Tr 3,66 min, m/z 647 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,26 (2H, m), 1,58 (2H, d, J 12,6), 1,75 (2H, t, J 11,4), 1,78-1,92 (3H, m), 2,03 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,68 (2H, d, J 10,7), 2,97 (2H, d, J 7,0), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,5), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,5, 2,0), 7,23-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 23

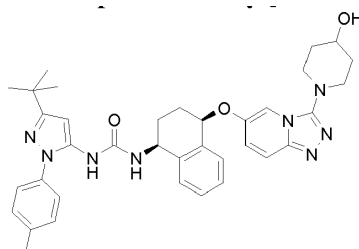


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-ilmetil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 20 A una solución de color naranja del Intermedio 22d (58 mg, 0,0917 mmol) y DIPEA (0,0319 ml, 0,183 mmol) en DCM-MeOH (4:1, 2,5 ml), se le añadió trifluorometano-sulfonato de 2,2-difluoroetilo (Fluorochem, 29,4 mg, 0,138 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron secuencialmente DIPEA (0,0319 ml, 0,183 mmol) y 2,2-trifluorometanosulfonato de difluoroetilo (29,4 mg, 0,138 mmol), y la solución de color verde pálido se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color verde pardo pálido. El análisis por HPLC (XBridge C 18, 50-98 % MeCN en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización (11,5 mg, 18 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 697 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,24-1,33 (2H, m), 1,59 (2H, d, J 13,0), 1,75-1,92 (3H, m), 2,01-2,10 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,62 (2H, td, J 15,8, 4,8), 2,82 (2H, d, J 11,4), 2,98 (2H, d, J 7,2), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,7), 6,04 (1H, tt, J 55,7, 4,4), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,9), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,21-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 2,0).

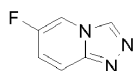
Ejemplo 24

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



35

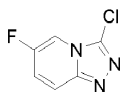
a. 6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 24a)



Se agitó (5-Fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol) en dietoxiacetato de metilo (5 ml) se agitó a TA durante 2 h. El precipitado resultante se diluyó con ciclohexano (5 ml) y se filtró, dando el compuesto del título (379 mg,

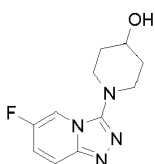
70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,25 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,09 (1H, t), 8,84 (1H, s).

b. 3-Cloro-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 24b)



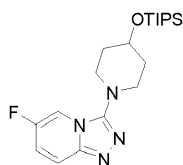
5 Una solución del Intermedio 24a (789 mg, 5,98 mmol) y N-clorosuccinimida (878 mg, 6,57 mmol) en cloroformo (15 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla enfriada se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 x 15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, después el residuo se suspendió en éter dietílico (10 ml) y se filtró, dando el compuesto del título (730 mg, 76 %). CLEM (Método 1): Tr 1,83 min, m/z 172 [MH⁺].

c. 1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-ol (Intermedio 24c)



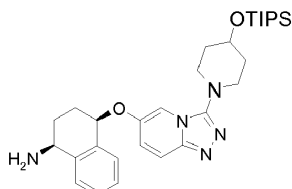
10 Una solución de color pardo del Intermedio 24b (855 mg, 4,98 mmol) y 4-hidroxipiperidina (2,02 g, 19,9 mmol) en DMA (15 ml) se irradió a 175 °C en el microondas durante 3 h. La solución enfriada se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color amarillo. El producto acuoso se extrajo
15 adicionalmente con DCM (3 x 50 ml). Las capas de DCM combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color pardo. Los dos aceites se combinaron. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 4-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo (514 mg, 44 %). CLEM (Método 3): Tr 1,96 min, m/z 237 [MH⁺].

d. 6-Fluoro-3-(4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 24d)



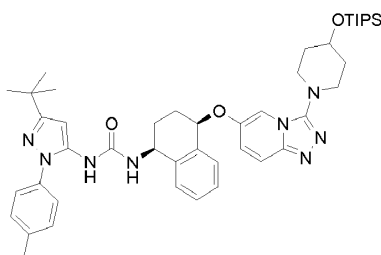
20 Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (395 mg, 1,29 mmol) a una solución del Intermedio 24c (254 mg, 1,07 mmol) y Et₃N (0,20 ml, 1,40 mmol) en DMF (3 ml) a TA en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadieron secuencialmente Et₃N (0,10 ml, 0,70 mmol) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (200 mg, 0,65 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó, el residuo se aplicó
25 a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó el compuesto del título (339 mg, 80 %). CLEM (Método 1): Tr 4,74 min, m/z 393 [MH⁺].

e. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3a]piridin-6-ilo]1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermedio 24e)



30 Se añadió gota a gota el Intermedio A (81 mg, 0,497 mmol) a una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 59 mg, 1,49 mmol) en DMF (3 ml) a TA en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió el Intermedio 24d (150 mg, 0,382 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. Se añadió una solución ac. sat. de NH₄Cl (0,2 ml) a la mezcla enfriada que después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó el compuesto del título (180 mg, 90 %). CLEM (Método 1): Tr 3,05 min, m/z 536 [MH⁺].
35

f. **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-trisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Intermedio 24f)**



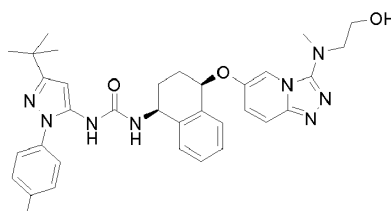
5 Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140 mg, 0,346 mmol), el Intermedio 24e (185 mg, 0,346 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una goma de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0,6-6 % en DCM, dio el compuesto del título (124 mg, 45 %). CLEM (Método 4): Tr 5,15 min, m/z 791 [MH⁺].

10 **g. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 24)**

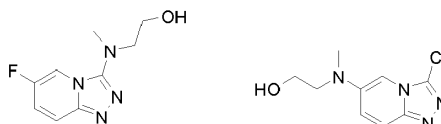
15 Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 0,235 ml, 0,235 mmol) a una solución del Intermedio 24f (124 mg, 0,157 mmol) en THF seco (3 ml) a -30 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a TA, y después se agitó durante 5 h. La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una espuma de color pardo. El análisis por HPLC (Gemini C18; MeCN al 40-90 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (77 mg, 77 %). CLEM (Método 5): Tr 4,18 min, m/z 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (9H, s), 1,71-1,80 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,01-2,12 (4H, m), 2,25 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,04-3,11 (2H, m), 3,37-3,44 (2H, m), 3,93 (1H, m), 5,09 (1H, td, J 8,9, 5,3), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,44 (1H, d, J 8,8), 6,28 (1H, s), 6,46 (1H, s a), 6,99 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21 (2H, d, J 8,1), 7,25-7,33 (5H, m), 7,39 (2H, d, J 8,1), 7,49 (1H, d, J 9,9).

Ejemplo 25

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

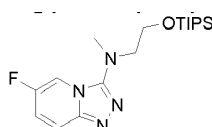


25 **a. 2-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-amino]etanol y 2-[(3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-metil-amino]etanol (Intermedio 25a)**



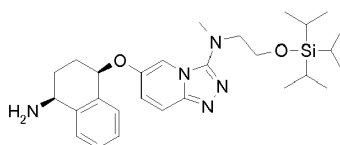
30 Una solución del Intermedio 24b (300 mg, 1,75 mmol) y 2-metilamino etanol (660 mg, 8,77 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 165 °C durante 2 h en el microondas. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una goma de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 3-6 % en DCM, dio una mezcla de los compuestos del título (240 mg, 65 %). CLEM (Método 4): Tr 1,05 min, m/z 211 [MH⁺] y Tr 1,76 min, m/z 227 [MH⁺].

b. (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-(2-trisopropilsilaniloxi-etil)-amina. (Intermedio 25b)



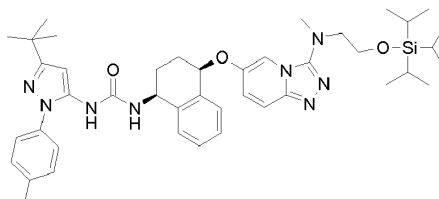
Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (454 mg, 1,48 mmol) a una solución del Intermedio 25a (240 mg, 1,14 mmol) y Et₃N (0,24 ml, 1,71 mmol) en DMF (2 ml) a TA en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una goma de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-3 % en DCM, dio el compuesto del título (160 mg, 38 %). CLEM (Método 4): Tr 4,25 min, m/z 367 [MH⁺].

c. 6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-metil-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-amina. (Intermedio 25c)



Se añadió gota a gota el Intermedio A (93 mg, 0,568 mmol) a una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 68 mg, 1,71 mmol) en DMF (3 ml) a TA en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió el Intermedio 25b (160 mg, 0,437 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. A la mezcla enfriada se le añadió una solución ac. sat. de NH₄Cl (0,2 ml) que después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una espuma de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM, dio el compuesto del título (64 mg, 29 %). CLEM (Método 1): Tr 2,71 min, m/z 510 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-{3-[metil-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-amino]-1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea. (Intermedio 25d)



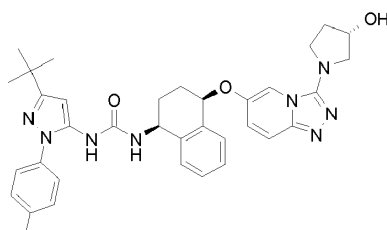
Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 71 mg, 0,175 mmol), el Intermedio 25c (64 mg, 0,125 mmol) y DIPEA (0,093 ml, 0,524 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó una goma de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 3-6 % en DCM, dio el compuesto del título (65 mg, 68 %). CLEM (Método 1): Tr 4,78 min, m/z 765 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 25)

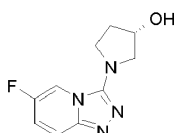
Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF; 0,127 ml, 0,235 mmol) a una solución del Intermedio 25d (65 mg, 0,085 mmol) en THF seco (0,3 ml) a -30 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a TA, y después se agitó durante 1 h. La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó un aceite de color amarillo pálido. La purificación adicional por HPLC. (Gemini C18; MeCN al 40-100 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (32 mg, 62 %). CLEM (Método 5): Tr 4,11 min, m/z 609 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,32 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,11 (1H, ddd, J 14,3, 6,9, 3,5), 3,18 (1H, ddd, J 14,3, 5,6, 3,2), 3,68-3,79 (2H, m), 5,06 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,20 (1H, t, J 4,2), 5,50 (1H, d, J 8,7), 6,31 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J 9,9, 2,0), 7,18-7,30 (6H, m), 7,39 (2H, d, J 8,2), 7,49 (1H, d, J 9,9), 7,58 (1H, d, J 2,0).

40 Ejemplo 26

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

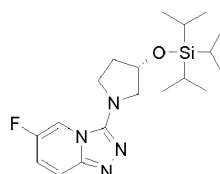


a. (S)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-ol (Intermedio 26a)



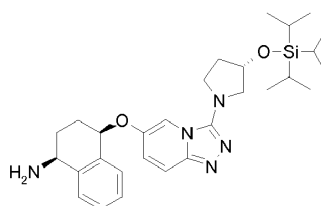
5 Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (S)-3-hidroxi-pirrolidina (600 mg, 9,96 mmol) en NMP (6 ml) se calentó en el microondas a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-8 % en DCM, dio el compuesto del título (150 mg, 38 %). CLEM (Método 1): Tr 1,45 min, m/z 223 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 26b)



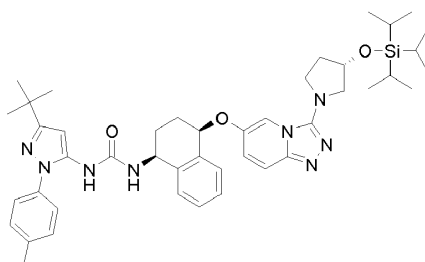
10 Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (250 mg, 0,81 mmol) a una solución del Intermedio 26a (150 mg, 0,67 mmol) y Et₃N (101 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (220 mg, 86 %). CLEM (Método 4): Tr 4,15 min, m/z 379 [MH⁺].

15 c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 26c)



20 A una solución del Intermedio A (104 mg, 0,640 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 70 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 26b (220 mg, 0,582 mmol). Esta mezcla se agitó térmicamente a 60 °C durante 4 h, después a 60 °C en el microondas durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM dio el compuesto del título en forma de una goma amarilla (70 mg, 23 %). CLEM (Método 1): Tr 2,89, m/z 522 [MH⁺].

25 d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 26d)



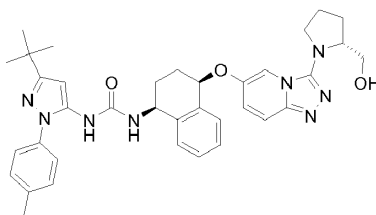
Una solución del Intermedio 26c (70 mg, 0,134 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 81 mg, 0,201 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (19 mg, 23 %). CLEM (Método 1): Tr 4,70, m/z 777 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 26)

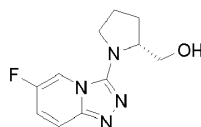
A una solución del Intermedio 26d (19 mg, 0,024 mmol) en THF (1 ml) a -30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 36 µl, 0,036 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La purificación por HPLC (columna C6-Ph, MeCN al 35-75 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (10,0 mg, 60 %). CLEM (Método 5): Tr 4,00 min, m/z 621 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (9H, s), 1,89-2,09 (4H, m), 2,13-2,29 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,35 (1H, td, J 9,2, 4,6), 3,45 (1H, d, J 11,1), 3,50 (1H, dd, J 11,1, 4,3), 3,60 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,04 (1H, td, J 8,5, 5,3), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,6), 6,26 (1H, s), 6,67 (1H, s a), 6,89 (1H, dd, J 9,9, 1,7), 7,15 (2H, d, J 7,1), 7,24-7,29 (4H, m), 7,30-7,38 (4H, m).

Ejemplo 27

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

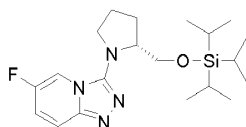


a. [(R)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (Intermedio 27a)



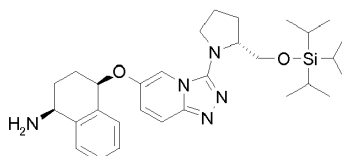
Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (R)-(-)-2-(hidroximetil)-pirrolidina (704 mg, 9,96 mmol) en NMP (6 ml) se calentó en el microondas a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (75 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (220 mg, 53 %). CLEM (Método 4): Tr 1,50, m/z 237 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-2-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 27b)



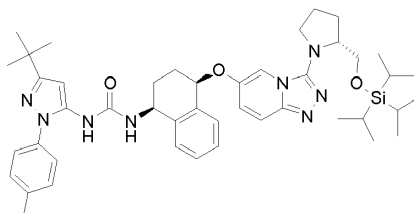
Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (430 mg, 1,40 mmol) a una solución del Intermedio 27a (220 mg, 0,93 mmol) y Et₃N (190 mg, 1,86 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (170 mg, 47 %). CLEM (Método 1): Tr 4,45, m/z 393 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-((R)-2-Triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 27c)



5 A una solución del Intermedio A (60 mg, 0,364 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 40 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 27b (130 mg, 0,331 mmol). Esta mezcla se calentó a 60 °C en el microondas durante 1,5 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (50 mg, 28 %). CLEM (Método 4): Tr 2,36, m/z 536 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 27d)



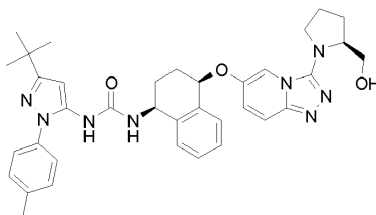
10 Una solución del Intermedio 27c (50 mg, 0,093 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 56 mg, 0,140 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (27 mg, 36 %). CLEM (Método 4): Tr 4,58, m/z 791 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 27)

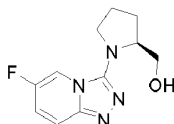
20 A una solución del Intermedio 27d (27 mg, 0,034 mmol) en THF (1 ml) a -30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 36 µl, 0,036 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La purificación por HPLC (columna C6-Ph, MeCN al 10-70 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (10,0 mg, 45 %). CLEM (Método 5): Tr 4,18 min, m/z 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (9H, s), 1,63-1,75 (1H, m), 1,81-1,95 (3H, m), 1,97-2,01 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,17-3,26 (1H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J 11,6, 3,2), 4,07-4,15 (1H, m), 4,99-5,07 (1H, m), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,9), 6,25 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,91 (1H, d, J 10,2), 7,16 (2H, d, J 8,3), 7,20-7,29 (4H, m), 7,32 (2H, d, J 8,0), 7,35-7,41 (2H, m).

Ejemplo 28

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

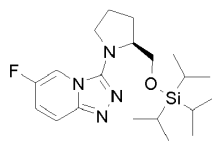


a. [(S)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (Intermedio 28a)



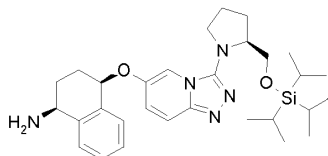
35 Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y L-prolinol (704 mg, 9,96 mmol) en NMP (4 ml) se calentó en el microondas a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (210 mg, 50 %). CLEM (Método 4): Tr 1,50 min, m/z 237 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 28b)



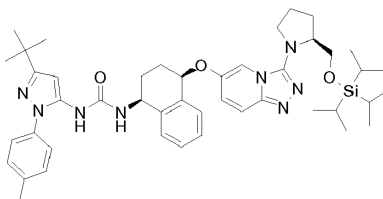
5 Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (327 mg, 1,06 mmol) a una solución del Intermedio 28a (210 mg, 0,89 mmol) y Et₃N (135 mg, 1,33 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (110 mg, 31 %). CLEM (Método 1): Tr 4,45 min, m/z 393 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-Triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 28c)



10 A una solución del Intermedio A (50 mg, 0,309 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 33 mg, 0,80 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 28b (110 mg, 0,280 mmol). Esta mezcla se calentó a 60 °C en el microondas durante 1,25 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7 % en DCM dio el compuesto del título en forma de un aceite de color
15 amarillo viscoso (42 mg, 28 %). CLEM (Método 4): Tr 2,55 min, m/z 536 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 28d)



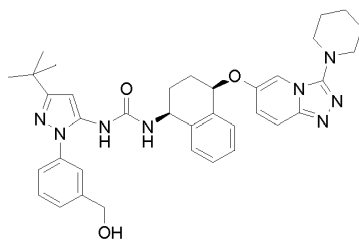
20 Una solución del Intermedio 28c (40 mg, 0,074 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 45 mg, 0,112 mmol) y DIPEA (38 mg, 0,296 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color
25 amarillo viscoso (38 mg, 65 %). CLEM (Método 1): Tr 4,72 min, m/z 791 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 28)

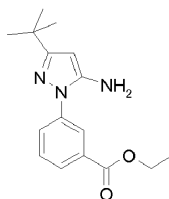
30 A una solución del Intermedio 28d (38 mg, 0,048 mmol) en THF (1 ml) a - 30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 72 µl, 0,072 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La purificación por HPLC (columna C6-Ph, MeCN al 10-70 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (12 mg, 39 %). CLEM (Método 5): Tr 4,20 min, m/z 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,78-2,28 (8H, m), 2,38 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,53 (2H, dd, J 5,0, 1,6), 3,64-3,73 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,36 (1H, t, J 4,1), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,1), 7,20-7,35 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 9,9), 7,99-8,01 (1H, m).

35 Ejemplo 29

1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

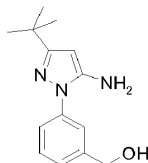


a. Éster etílico del ácido 3-(5-amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-benzoico (Intermedio 29a)



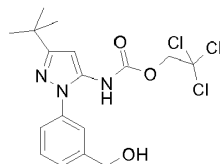
5 Una solución de ácido 3-hidrazino benzoico (5,53 g, 36,4 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxo pentanonitrilo (5,00 g, 40,0 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2 ml) en EtOH (72 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 19 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, se diluyó con una solución 1 N de NaOH (15 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-40 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (5,92 g, 56 %). CLEM (Método 3): Tr 3,04 min, m/z 288 [MH⁺].

10 b. [3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenil]-metanol (Intermedio 29b)



15 A una solución del Intermedio 29a (1,00 g, 3,48 mmol) y Et₃N (265 µl, 1,91 mmol) en EtOH (35 ml) se le añadió NaBH₄ (198 mg, 5,23 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió NaBH₄ (198 mg, 5,23 mmol) y la suspensión se agitó durante 19 h más. Se añadió NaBH₄ (1,31 g, 34,8 mmol) y la suspensión se agitó durante 24 h más, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (740 mg, 87 %). CLEM (Método 3): Tr 2,05 min, m/z 246 [MH⁺].

20 c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 29c)



25 A una mezcla bifásica del Intermedio 29b (737 mg, 3,00 mmol) en EtOAc (22,5 ml) y una solución 1 N de NaOH (8,11 ml, 8,11 mmol) a 0 °C se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,45 ml, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,25 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,26 g, 99 %). CLEM (Método 3): Tr 4,00 min, m/z 420, 422 [MH⁺].

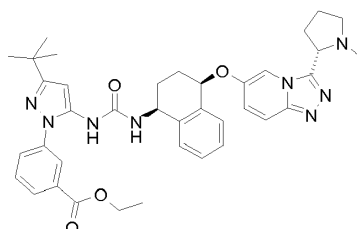
d. 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 29)

30 Una solución del Intermedio 29c (509 mg, 1,21 mmol) y el Intermedio 3c (400 mg, 1,10 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,30 mmol) en THF (11 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el producto. Una porción de 50 mg de esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 10-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (10 mg, 20 %).

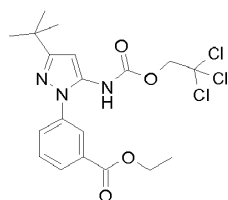
CLEM (Método 5): Tr 4,23 min, m/z 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,35 (9H, s), 1,57-1,74 (6H, m), 1,89 (1H, t, J 10,7), 2,01-2,08 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,06 (4H, t, J 5,1), 4,56 (2H, s), 5,09 (1H, m), 5,18 (1H, t, J 4,3), 5,92 (1H, d, J 8,6), 6,40 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,14-7,17 (3H, m), 7,30-7,32 (5H, m), 7,42 (1H, d, J 8,1), 7,50 (1H, s).

5 Ejemplo 30

éster etílico del ácido 3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico



10 a. Éster etílico del ácido 3-[3-terc-butil-5-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-benzoico (Intermedio 30a)

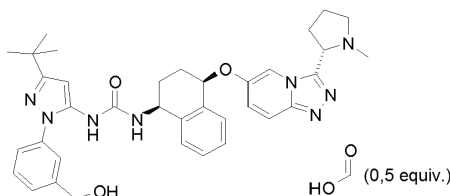


El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 29a usando un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 29c. CLEM (Método 3): Tr 4,67 min, m/z 462, 464 [MH⁺].

15 b. Éster etílico del ácido 3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico (Ejemplo 30)

Una mezcla del Intermedio 5c (163 mg, 0,45 mmol), el Intermedio 30a (208 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (119 µl, 0,68 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-12 % en DCM, dando el producto (291 mg, 96 %). Una porción de 64 mg de esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 30-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después del polvo de liofilización (38 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,85 min, m/z 677,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,26-1,33 (12H, m), 1,80-2,27 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, t a, J 8,2), 4,32 (2H, c, J 7,1), 4,74-4,83 (1H, m), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,19-7,37 (5H, m), 7,66 (1H, t, J 7,9), 7,75 (1H, d, J 9,9), 7,80-7,84 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,22-8,28 (2H, m).

25 Ejemplo 31



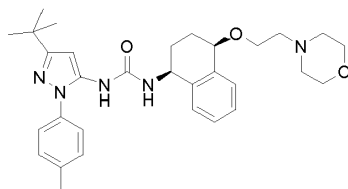
1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial

Una solución del Ejemplo 30 (225 mg, 0,333 mmol) y borohidruro sódico (31,5 mg, 0,833 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadió borohidruro sódico (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante 90 min. Se añadió borohidruro sódico (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante 2,5 h. Se añadió borohidruro sódico (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante 15,5 h más. Se añadió agua seguido de una solución ac. sat. de NH₄Cl. Después, la mezcla se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el producto (150 mg). Esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 30-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (97 mg, 46 %).

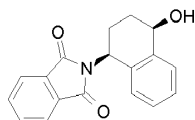
CLEM (Método 5): Tr 3,29 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,26 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,1), 4,57 (2H, s), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,38 (7H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,1 (1H, s), 8,20 (0,5H, s), 8,24 (1H, m).

5 Ejemplo 32

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

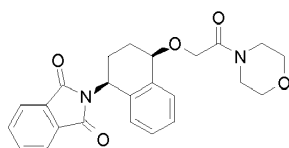


a. 2-[(1S,4R)-4-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-isoindolo-1,3-diona (Intermedio 32a)



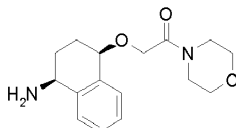
10 Una solución del Intermedio A (150 mg, 0,92 mmol) y anhídrido ftálico (143 mg, 0,97 mmol) en tolueno (9 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 19,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-50 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de polvo de color blanco (215 mg, 79 %). CLEM (Método 3): Tr 3,36 min, m/z 316 [MNa⁺].

15 b. 2-[(1S,4R)-4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-isoindolo-1,3-diona (Intermedio 32b)



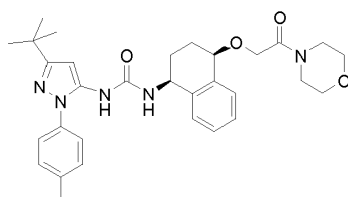
20 A una solución del Intermedio 32a (115 mg, 0,39 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 23 mg, 0,59 mmol) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 4-(cloroacetil)morfolina (56 µl, 0,43 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de color pardo oscuro se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro (103 mg, 62 %). CLEM (Método 3): Tr 3,44 min, m/z 443 [MNa⁺].

c. 2-[(1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona (Intermedio 32c)



25 Una solución del Intermedio 32b (100 mg, 0,23 mmol) e hidrazina hidrato (74 µl, 2,4 mmol) en MeOH seco (6 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (50 mg, 72 %). CLEM (Método 3): Tr 1,70 min, m/z 291 [MH⁺].

30 d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 32d)



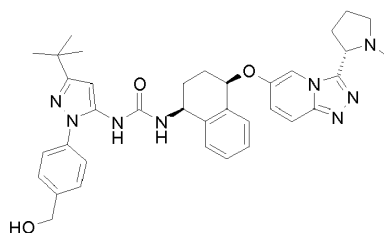
Una solución agitada del Intermedio 32c (50 mg, 0,17 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 84 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) en THF (1,7 ml) se calentó a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el producto impuro. Este residuo se purificó por HPLC (columna Gemini C18, MeCN al 30-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (37 mg, 39 %). CLEM (Método 5): Tr 4,73 min, m/z 546 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 32)

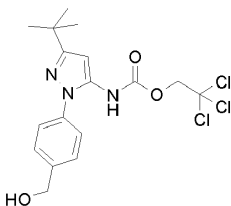
A una solución del Intermedio 32d (50 mg, 62,3 µmol) en THF (1,7 ml) se le añadió borano (1 M en THF, 0,12 ml, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 23 h, se añadió más cantidad de borano (1 M en THF, 0,31 ml, 0,31 mmol). Después de 26 h, se añadió más cantidad de borano (1 M en THF, 0,31 ml, 0,31 mmol). Después de 3 d, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini C 18, MeCN al 20-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (15 mg, 47 %). CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 532 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,32 (9H, s), 1,93-1,96 (3H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,5), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dt, J 13,0, 5,3), 2,61 (1H, ddd, J 13,0, 7,3, 5,4), 3,56-3,58 (5H, m), 3,67-3,68 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 4,98-5,02 (1H, m), 5,50 (1H, d, J 8,8), 6,27 (2H, s), 7,18-7,28 (5H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,36 (2H, d, J 8,2).

Ejemplo 33

1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]urea



a. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 33a)

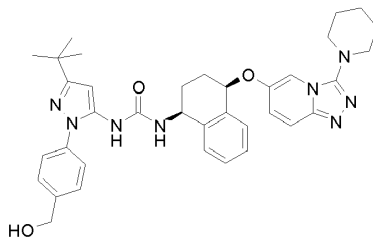


A una suspensión de [4-(5-amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenil]-metanol (documento WO2011/070368; 3,05 g, 12,4 mmol) en una solución ac. de NaOH (1 M, 31 ml, 31 mmol) y EtOAc (30 ml) a TA se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,88 ml, 13,7 mmol) durante 3 min (CARE: exotermia a ~35 °C) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color naranja pálido. La recristalización en ciclohexano caliente-EtOAc (3:1, 30 ml) y el secado al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino floculante (3,87 g, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 4,00 min, m/z 420, 422 [MH⁺].

b. 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]urea (Ejemplo 33)

Una mezcla del Intermedio 5c (109 mg, 0,300 mmol) y el Intermedio 33a (126 mg, 0,300 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (78 µl, 0,45 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 h, y después a 95 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (95 mg, 50 %). CLEM (Método 5): Tr 3,26 min, m/z 635,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,81-2,26 (11H, m), 2,31-2,40 (1H, m) 3,10-3,17 (1H, m), 3,99 (1H, t a, J 8,1), 4,56 (2H, d, J 5,6), 4,78-4,87 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,37-5,42 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,7), 7,24-7,47 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,07 (1H, s), 8,24 (1H, d a).

Ejemplo 34

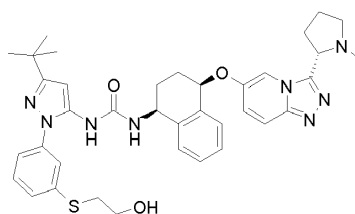


1-[5-tert-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

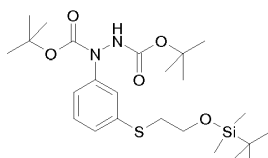
- 5 Una mezcla del Intermedio 3c (109 mg, 0,300 mmol) y el Intermedio 33a (126 mg, 0,300 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (78 μ l, 0,45 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 h, y después a 95 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (95 mg, 50 %). CLEM (Método 5): Tr 4,21 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,56-2,17 (10H, m), 3,11-3,17 (4H, m), 4,56 (2H, d, J 5,7), 4,77-4,86 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,52-5,57 (1H, t a), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,4), 7,16 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 35

1-{5-tert-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

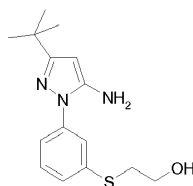


- 15 a. **1-{3-[(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)sulfanil]fenil}hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (Intermedio 35a)**



- 20 Una mezcla de 3-bromotiofenol (1,00 g, 5,29 mmol), bromoetoxidimetilsilil éter (1,36 ml, 6,35 mmol) y K₂CO₃ (1,46 g, 10,6 mmol) en acetona (15 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se filtró, se evaporó, y el residuo se disolvió de nuevo en THF seco (15 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota nBuLi (1,6 M en hexanos, 4,5 ml, 7,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió en una porción azodicarboxilato de di-tert-butilo (1,54 g, 6,68 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, la mezcla se dejó calentar a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NH₄Cl (15 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-20 % en pentano, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,68 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,48 (18H, m), 3,04 (2H, t), 3,79 (2H, t), 7,14-7,28 (3H, m), 7,42 (1H, s).

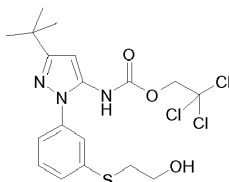
b. **2-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)fenilsulfanil]-etanol. (Intermedio 35b)**



- 30 Una mezcla del Intermedio 35a (1,68 g, 3,37 mmol), pivaloil acetonitrilo (0,42 g, 3,37 mmol) y solución concentrada de HCl (1,7 ml) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, el pH se

ajustó a ~7 (usando una solución ac. sat. de NaHCO₃) y la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, eluyendo con EtOAc al 20-80 % en pentano, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (458 mg, 47 %). CLEM (Método 1): Tr 2,35 min, m/z 292 [MH⁺].

c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico. (Intermedio 35c)

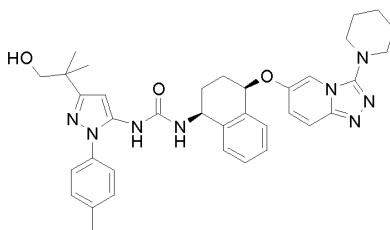


Se añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (0,10 ml, 0,78 mmol) a una solución del Intermedio 35b (176 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,81 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en ciclohexano, y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, 100 %). CLEM (Método 1): Tr 3,93 min, m/z 466, 468 [MH⁺].

d. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 35)

Una mezcla del Intermedio 5c (109 mg, 0,3 mmol) y el Intermedio 35c (140 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (78 µl, 0,45 mmol) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (115 mg, 56 %). CLEM (Método 5): Tr 3,47 min, m/z 681 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,83-2,26 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,04 (2H, t, J 6,8), 3,09 (1H, m), 3,59 (2H, c, J 6,0), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,46 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,6), 8,12 (1H, s), 8,25 (1H, d a).

Ejemplo 36

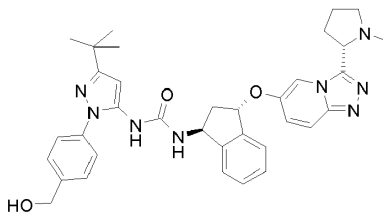


1-[5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

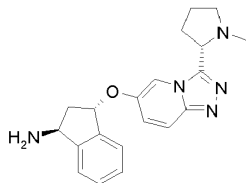
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 68 %) usando el Intermedio 3c (100 mg, 0,28 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (documento WO2009/015000; 138 mg, 0,34 mmol) de una manera similar al Ejemplo 34. CLEM (Método 5): Tr 4,02 min, m/z 635 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,21 (6H, s), 1,58-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (4H, t, J 5,4), 3,43 (2H, s), 4,55 (1H, s a), 4,79-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 4,9, 2,3), 7,26-7,39 (8H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 37

1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-indan-1-il]-urea



a. (1S,3S)-3-[3-((S)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-indan-1-ilamina (Intermedio 37a)



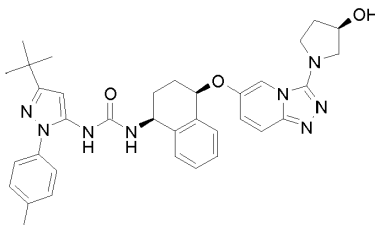
Se añadió (1S,3S)-3-amino-indan-1-ol (110 mg, 0,74 mmol) a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 87 mg, 2,17 mmol) en DMF anhidra (5 ml) a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió en una porción el Intermedio 5b (160 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma (132 mg, 52 %). CLEM (Método 1): Tr 0,34 min, m/z 350 [MH⁺]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,95-2,16 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,26-2,45 (2H, m), 2,77 (1H, ddd, J 14,1, 7,0, 2,0), 3,23-3,30 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,71 (1H, t, J 6,8), 5,68 (1H, dd, J 6,2, 1,9), 7,04 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,29-7,50 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,9, 0,9), 8,35 (1H, d, J 2,2).

b. 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,3S)-3-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-indan-1-il)-urea (Ejemplo 37)

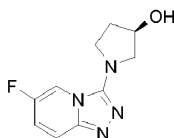
Una solución del Intermedio 33a (190 mg, 0,454 mmol), el Intermedio 37a (132 mg, 0,378 mmol) y DIPEA (132 µl, 0,756 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y después se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la liofilización (143 mg, 61 %). CLEM (Método 5): Tr 3,23, m/z 621 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,95-1,97 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,20-2,23 (3H, m), 2,52-2,53 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,92 (1H, t, J 8,1), 4,51 (2H, d, J 5,6), 5,25-5,27 (2H, m), 5,83 (1H, d, J 5,8), 6,25 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,9), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35-7,41 (6H, m), 7,67 (1H, d, J 9,9), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 38

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

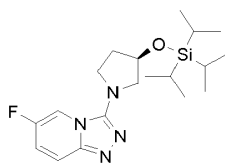


a. (R)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-ol (Intermedio 38a)



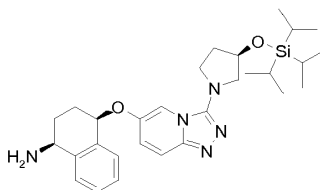
Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (R)-3-hidroxi-pirrolidina (607 mg, 9,96 mmol) en NMP (4 ml) se calentó en el microondas a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (170 mg, 44 %). CLEM (Método 1): Tr 0,39 min, m/z 223 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((R)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 38b)



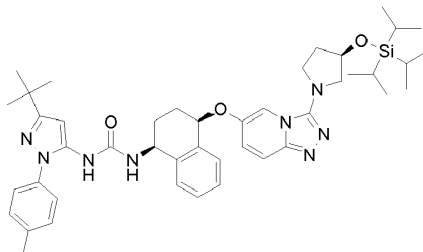
Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (280 mg, 0,919 mmol) a una solución del Intermedio 38a (170 mg, 0,766 mmol) y Et₃N (116 mg, 1,14 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (260 mg, 90 %). CLEM (Método 3): Tr 4,26 min, m/z 379 [MH⁺].

c. (S,4R)-4-[3-((R)-3-Triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 38c)



A una solución del Intermedio A (123 mg, 0,755 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 82 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 38b (260 mg, 0,687 mmol). Esta mezcla se calentó a 60 °C en el microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo viscoso (100 mg, 23 %). CLEM (Método 1): Tr 2,90 min, m/z 522 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 38d)



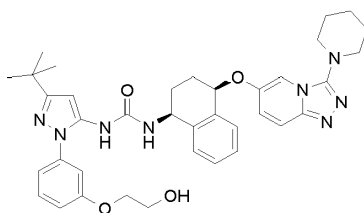
Una solución del Intermedio 38c (100 mg, 0,191 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 115 mg, 0,286 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,764 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo viscoso (80 mg, 53 %). CLEM (Método 4): Tr 4,55 min, m/z 777 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 38)

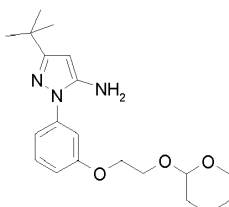
A una solución del Intermedio 38d (80 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) a - 30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 150 µl, 0,150 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La purificación por HPLC (columna C6-Ph, MeCN al 35-75 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (22 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 4,01 min, m/z 621 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,86-2,13 (4H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,40-3,45 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,37 (1H, t J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,19-7,36 (8H, m), 7,43 (1H, d, J 9,8), 7,76 (1H, d, J 1,6).

Ejemplo 39

1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

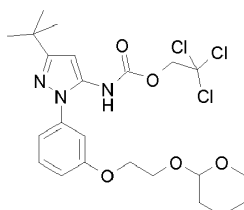


a. 5-terc-Butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 39a)



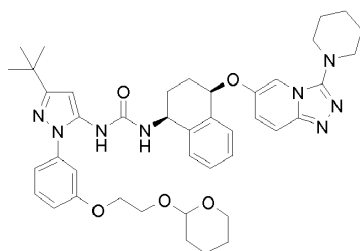
5 Se añadió lentamente DIAD (847 µl, 4,32 mmol) a una solución de 3-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol (US2006/35922; 500 mg, 2,16 mmol), 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (439 µl, 3,25 mmol) y Ph₃P (1,13 g, 4,32 mmol) en THF (10,0 ml) y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (75 ml) y H₂O (75 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación por FCC, usando EtOAc al 5-60 % en ciclohexano, dio el compuesto del título (1,26 g). CLEM (Método 4): Tr 2,77, m/z 360 [MH⁺].

10 **b. 2,2,2-tricloro-etil éster del (5-terc-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 39b)**



El compuesto del título se preparó partiendo de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y el Intermedio 39a usando un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 35c. CLEM (Método 4): Tr 3,85, m/z 536 [MH⁺].

15 **c. 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 39c)**



20 Una solución del Intermedio 39b (287 mg, 0,53 mmol), el Intermedio 3c (177 mg, 0,49 mmol) y DIPEA (256 µl, 1,46 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 60 °C durante 16,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (361 mg, 99 %). CLEM (Método 3): Tr 4,05 min, m/z 749 [MH⁺].

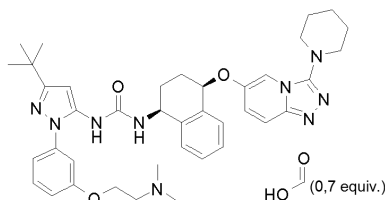
d. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 39)

25 Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (362 mg, 1,44 mmol) a una solución del Intermedio 39c (360 mg, 0,48 mmol) en MeOH (5 ml). La solución se agitó a 40 °C durante 19 h, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7,5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (218 mg, 68 %). CLEM (Método 5): Tr 4,22 min, m/z 665 [MH⁺]. RMN ¹H

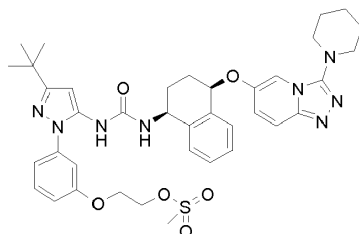
(400 MHz, d_6 -DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,71 (2H, c, J 5,1), 4,03 (2H, t, J 5,0), 4,79-4,82 (1H, m), 4,87 (1H, t, J 5,5), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,11-7,22 (4H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 40

- 5 **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial**



- a. **2-[3-(3-terc-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 40a)**

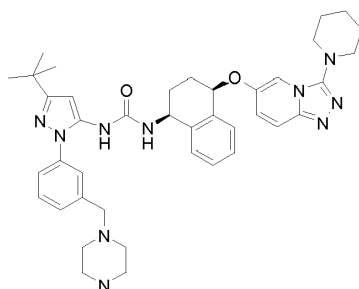


- 10 Se añadió cloruro de metano sulfonilo (46,0 μ l, 0,59 mmol) a una solución enfriada con hielo del Ejemplo 39 (187 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (122 μ l, 0,70 mmol) en DCM (3,0 ml). Después de 2,5 h, la reacción se repartió entre DCM y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (208 mg, 99 %).
- 15 CLEM (Método 2): Tr 3,38 min, m/z 743 [MH^+].

- b. **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 40)**

- 20 Se añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 1,12 ml, 2,24 mmol) a una solución del Intermedio 40a (208 mg, 0,28 mmol) en THF (3,0 ml). La reacción se calentó a 50 °C en un entorno hermético durante una noche. Se añadió más cantidad de dimetilamina (2 M en MeOH, 250 μ l, 0,50 mmol) y el calentamiento continuó durante 8 h, después la mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 20-98 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (110 mg, 57 %). CLEM (Método 5): Tr 3,47 min, m/z 692,5 [MH^+].
- 25 RMN 1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,30 (9H, s), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,80 (4H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,60 (6H, s), 3,08-3,14 (4H, m), 3,17 (2H, t, J 5,4), 4,23 (2H, t, J 5,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,41 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,09-7,13 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,39-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,50-7,54 (2H, m), 8,45 (0,7H, s a).

- 30 **Ejemplo 41**

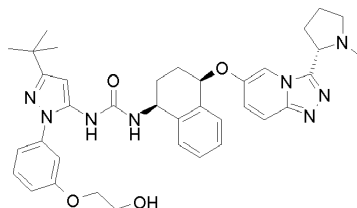


- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**

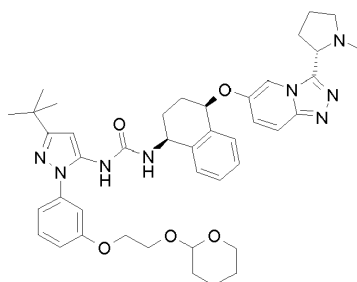
5 A una solución del Ejemplo 29 (100 mg, 0,15 mmol) y Et₃N (65 µl, 0,47 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de mesilo (19 µl, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución se le añadió 1-metil piperazina (52 µl, 0,47 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 35 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini C18, MeCN al 30-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (32 mg, 28 %). CLEM (Método 5): Tr 3,52 min, m/z 717 [MH⁺].
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,34 (9H, s), 1,66 (2H, c, J 5,4), 1,72-1,76 (4H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,04-2,13 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,39-2,55 (10H, m), 3,16 (4H, t, J 5,2), 3,60 (1H, d, J 13,4), 3,62 (1H, d, J 13,4), 5,13 (1H, td, J 8,7, 5,3), 5,21 (1H, t, J 4,4), 6,00 (1H, s a), 6,37 (1H, s), 6,91 (1H, s a), 6,97-6,98 (1H, m), 7,23 (1H, d, J 7,5), 7,29-7,54 (9H, m).

Ejemplo 42

1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



15 **a. 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 42a)**



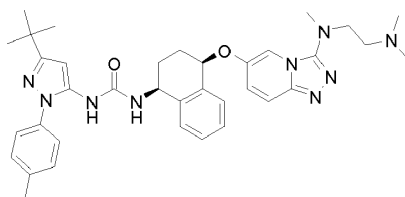
20 Una mezcla del Intermedio 5c (150 mg, 0,410 mmol) y el Intermedio 39b (230 mg, 0,430 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DIPEA (113 µl, 0,65 mmol) se agitó a 90 °C durante 4,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC dos veces, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (234 mg, 76 %). CLEM (Método 3): Tr 3,03 min, m/z 749,2 [MH⁺].

b. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 42)

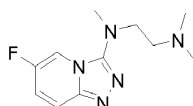
25 Una mezcla del Intermedio 42a (230 mg, 0,300 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (226 mg, 0,900 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a TA durante 15 h. Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (113 mg, 0,450 mmol) y la mezcla se agitó a 50-55 °C durante 8 h. La mezcla enfriada se diluyó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (163 mg, 82 %). CLEM (Método 5): Tr 3,33 min, m/z 665,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,27 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,71 (2H, c, J 5,1), 3,96-4,05 (3H, m), 4,79-4,89 (2H, m), 5,37-5,41 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,24-7,43 (6H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, d a).

Ejemplo 43

35 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2-dimetilamino-etil)-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

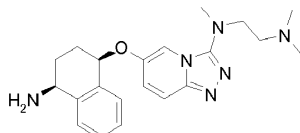


a. N-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (Intermedio 43a)



5 Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y N,N,N-trimetiletano-1,2-diamina (900 mg, 8,77 mmol) en NMP (2 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (190 mg, 46 %). CLEM (Método 4): Tr 0,38 min, m/z 238 [MH⁺].

b. N-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (Intermedio 43b)

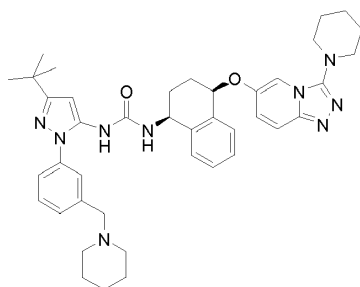


15 A una solución del Intermedio A (143 mg, 0,88 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 96 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 43a (190 mg, 0,80 mmol). Esta mezcla se calentó a 60 °C en el microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (140 mg, 46 %). CLEM (Método 1): Tr 1,34 min, m/z 381 [MH⁺].

c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-((2-dimetilamino-etil)-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 43)

20 Una solución del Intermedio 43b (140 mg, 0,36 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 218 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (186 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio una goma de color amarillo viscosa. El análisis por HPLC (columna C6-Ph, MeCN al 10-40 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (80 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 3,67 min, m/z 636,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (3H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,57 (6H, s), 2,92 (3H, s), 3,00 (2H, t J 6,2), 3,46-3,60 (2H, m), 4,89 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 3,9), 6,33 (1H, s), 7,16-7,36 (9H, m), 7,52 (1H, d, J 10,1), 7,90 (1H, s).

30 Ejemplo 44



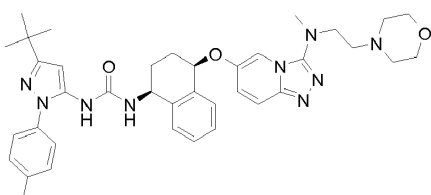
1-[5-terc-Butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

A una solución del Ejemplo 29 (100 mg, 0,15 mmol) y Et₃N (65 µl, 0,47 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se le añadió

5 cloruro de mesilo (19 μ l, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A la solución se le añadió piperidina (47 μ l, 0,47 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió NaI (24 mg, 0,15 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 20-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el producto impuro. El residuo se purificó de nuevo por HPLC (columna Gemini C18, MeCN al 20-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), las fracciones que contenían el producto se repartieron entre DCM y una solución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (14 mg, 12 %). CLEM (Método 5): Tr 3,60 min, m/z 702 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,34 (9H, s), 1,39-1,44 (2H, m), 1,52-1,55 (4H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 2,03-2,08 (3H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 3,20 (4H, t, J 5,3), 3,55 (2H, s), 4,93 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,44 (1H, t, J 4,2), 6,38 (1H, s), 7,21-7,33 (5H, m), 7,40-7,56 (6H, m).

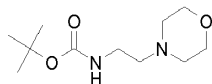
Ejemplo 45

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



15

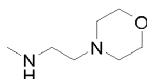
a. Éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etil)-carbámico (Intermedio 45a)



20

Se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (5,00 g, 38,5 mmol) a una mezcla agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (8,38 g, 38,5 mmol) y cloruro de indio (III) (85 mg, 0,39 mmol). Esta mezcla se agitó durante 1 min antes de diluirse con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (x 2). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (8,14 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,45 (9H, s), 2,40-2,50 (6H, m), 3,23 (2H, c, J 5,9), 3,70 (4H, t, J 4,7), 4,96 (1H, s a).

b. Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Intermedio 45b)

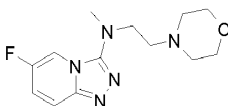


25

A una solución del Intermedio 45a (6,0 g, 24,6 mmol) en THF (123 ml) se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (2,33 g, 61,5 mmol), después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. A la solución enfriada añadió una porción más de hidruro de litio y aluminio (1,28 g, 33,6 mmol), y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h más. Se añadió gota a gota agua (3,75 ml) seguido de NaOH acuoso 4 N (11,3 ml) y agua (3,75 ml). La mezcla se filtró, se lavó con éter dietílico, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,67 g, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,40-2,52 (9H, m), 2,67 (2H, t, J 2,7), 3,70 (4H, t, J 4,5).

30

c. (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Intermedio 45c)

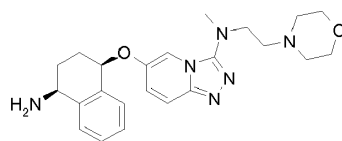


35

Una mezcla del Intermedio 24b (300 mg, 1,74 mmol) y el Intermedio 45b (1,26 g, 8,77 mmol) en NMP (2 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (350 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,41-2,52 (4H, m), 2,58 (2H, t, J 5,6), 3,03 (3H, s), 3,27 (2H, t, J 6,0), 3,62 (4H, t, J 5,2), 7,04-7,08 (1H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 8,39 (1H, t, J 2,4).

40

d. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Intermedio 45d)



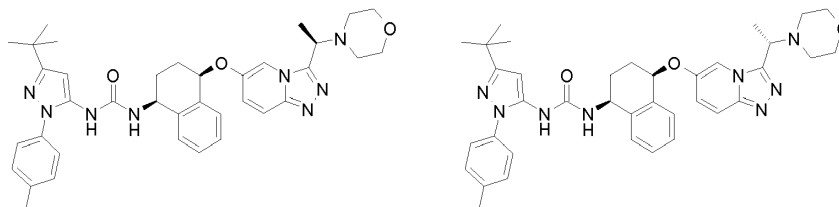
A una solución del Intermedio A (225 mg, 1,38 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 150 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 45c (350 mg, 1,25 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (270 mg, 51 %). CLEM (Método 4): Tr 0,22 min, m/z 423 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 45)

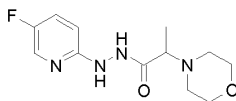
Una solución del Intermedio 45d (270 mg, 0,63 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 380 mg, 0,95 mmol) y DIPEA (325 mg, 2,52 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio una goma de color amarillo rígida que se purificó adicionalmente por HPLC (columna C 18, MeCN al 10-45 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %). El residuo se recrystalizó en EtOAc en ebullición, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (60,0 mg, 14 %). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z 678,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,87-2,15 (3H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,4), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, t, J 5,6), 2,96 (3H, s), 3,31-3,40 (6H, m), 4,89 (1H, m), 5,40 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,53 (1H, d, J 10,0), 7,92 (1H, d, J 1,6).

Ejemplo 46

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea y 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (mezcla 1:1 de diastereómeros)

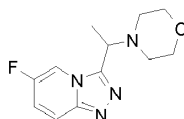


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 2-morfolin-4-il-propiónico (Intermedio 46a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (1,62 g, 12,8 mmol), ácido 2-(morfolin-4-il)propanoico (Enamina, 2,50 g, 12,8 mmol), HOBt.H₂O (196 mg, 1,28 mmol) y Et₃N (2,14 ml, 15,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió EDC (2,94 g, 15,3 mmol) y la solución de color pardo se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (3,43 g, >99 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 269 [MH⁺].

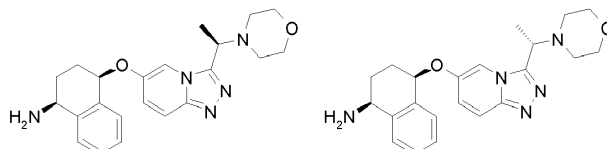
b. 6-Fluoro-3-(1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 46b)



A una solución del Intermedio 46a (3,43 g, 12,8 mmol), Ph₃P (6,71 g, 25,6 mmol) y Et₃N (7,14 ml, 51,2 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (6,06 g, 25,6 mmol) y la solución se agitó a TA durante 4 h. La suspensión de color pardo se filtró y el sólido se lavó con THF (10 ml). Los productos orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2, que se lavó con DCM-MeOH (1:1, 100 ml) y MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un sólido de color blanquecino. La FCC, usando 1-5 % [NH₃

2 M en MeOH] en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,70 g, 53 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,66 (3H, d, J 6,8), 2,45-2,60 (4H, m), 3,63-3,76 (4H, m), 4,28 (1H, c, J 6,8), 7,21 (1H, ddd, J 10,0, 7,5, 2,3), 7,76 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,9), 8,50 (1H, ddd, J 3,9, 2,3, 0,9).

- 5 **c. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina y (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (mezcla 1:1 de diastereómeros, Intermedio 46c)**



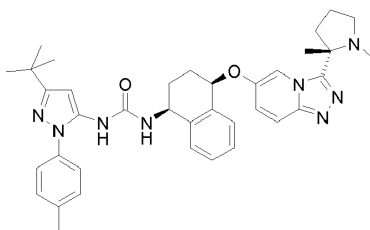
- 10 Una suspensión del Intermedio A (343 mg, 2,10 mmol) y NaH (dispersión al 60 % en aceite, 240 mg, 6,00 mmol) en DMF seca (10 ml) a TA en una atmósfera Ar se agitó durante 30 min (CARE: desprendimiento de gas), después se añadió el Intermedio 46b (501 mg, 2,00 mmol) y la mezcla de color pardo se agitó a 60 °C en una atmósfera Ar durante 1 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (4 ml) y AcOH (0,60 ml, 10,0 mmol), después se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (50 ml); la concentración al vacío dio una espuma de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-8 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro (558 mg, 71 %).
- 15 CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 394 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea y 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (mezcla 1:1 de diastereómeros). (Ejemplo 46)

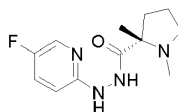
- 20 Una solución de color amarillo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 223 mg, 0,550 mmol), el Intermedio 46c (197 mg, 0,500 mmol) y DIPEA (0,109 ml, 0,625 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color amarillo-pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-7 % en DCM, dio los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (192 mg, 59 %). CLEM (Método 5): dos picos en una relación 1:1, Tr 4,13 y 4,15 min, m/z 649 [MH⁺].
- 25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9 H, s), 1,52 (1,5 H, d, J 6,8), 1,53 (1,5 H, d, J 6,8), 1,83-1,99 (2 H, m), 2,10-2,17 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,43 (2 H, t, J 4,5), 2,51-2,55 (2 H, m), 3,47-3,55 (4 H, m), 4,46 (0,5 H, c, J 6,8), 4,49 (0,5 H, c, J 6,8), 4,83 (1 H, m), 5,45 (0,5 H, t, J 4,5), 5,52 (0,5 H, t, J 4,5), 6,33 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J 8,5), 7,21-7,44 (9 H, m), 7,73 (1 H, dd, J 9,9, 2,6), 8,03 (1 H, s), 8,32 (0,5 H, d, J 2,1), 8,37 (0,5 H, d, J 2,1).
- 30

Ejemplo 47

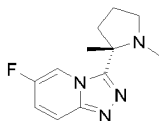
1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



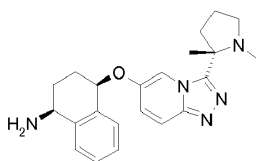
- 35 **a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 47a)**



- 40 A una suspensión de ácido (S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (660 mg, 4,61 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (488 mg, 3,84 mmol) y Et₃N (1,1 ml, 7,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron HOBt.H₂O (51 mg, 0,38 mmol) y EDCI.HCl (884 mg, 4,61 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (668 mg, 69 %). CLEM (Método 4): Tr 0,40, m/z 253 [MH⁺].

b. 3-((S)-1,2-Dimetil-pirrolidin-2-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 47b)

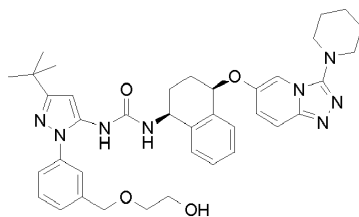
A una solución del Intermedio 47a (668 mg, 2,64 mmol), Et₃N (1,5 ml, 11 mmol) y Ph₃P (1,4 g, 5,3 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió hexafluoroetano (1,25 g, 5,29 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua y el producto acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por FCC, usando MeOH al 0-10 % en EtOAc, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (300 mg, 49 %). CLEM (Método 4): Tr 0,39, m/z 235 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-Dimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 47c)

A una solución del Intermedio 47b (150 mg, 0,64 mmol) y el Intermedio A (126 mg, 0,64 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral, 90 mg, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h y después se dejó enfriar a TA. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante vertido en MeOH (10 ml), después se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (180 mg, 75 %). CLEM (Método 4): Tr 0,49, m/z 378 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 47)

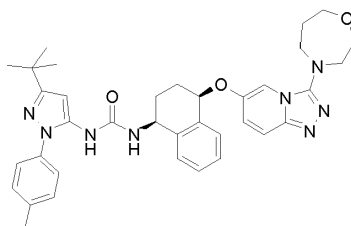
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (80 mg, 53 %) usando 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 80 mg, 0,20 mmol) y el Intermedio 47c (90 mg, 0,24 mmol) de una manera similar al Ejemplo 1, etapa d. CLEM (Método 5): Tr 3,83 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,78-1,99 (5H, m), 2,02 (3H, s), 2,03-2,22 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,65 (1H, c, J 8,6), 3,11-3,17 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,32 (1H, t, J 4,2), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,25-7,39 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,8), 8,05 (1H, s), 8,43 (1H, d, J 2,2).

Ejemplo 48**1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**

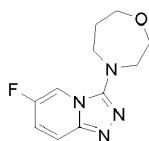
A una solución del Ejemplo 29 (204 mg, 0,32 mmol) y Et₃N (134 µl, 0,97 mmol) en DCM (3,2 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de mesilo (39 µl, 0,39 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío, dando 3-(3-terc-butil-5-[3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido]-pirazol-1-il)-bencil éster del ácido metanosulfónico. Esto se disolvió inmediatamente en dioxano (1,5 ml) y etilenglicol (1,5 ml) y la solución se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se suspendió en agua y se filtró, dejando un sólido. La purificación por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 40-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (59 mg, 27 %). CLEM (Método 5): Tr 4,27 min, m/z 679 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,54-3,48 (4H, m), 4,56 (2H, s), 4,64 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,34 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,37-7,49 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 49

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



a. 6-Fluoro-3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 49a)

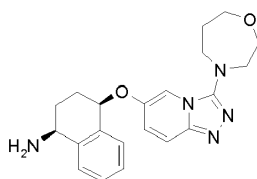


5

Una solución del Intermedio 24b (429 mg, 2,50 mmol) y homomorfolina (939 mg, 9,30 mmol) en NMP (10 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 10 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y después eluyendo los componentes básicos con NH₃ 0,4-2 M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-12 % en DCM, dando un producto impuro. La purificación adicional por FCC, usando MeOH al 0-12 % en EtOAc, dio el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (147 mg, 25 %). CLEM (Método 3): Tr 2,11 min, m/z 237 [MH⁺].

10

b. (1S,4R)-4-(3-[1,4]Oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 49b)



15

A una solución del Intermedio A (145 mg, 0,614 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 74 mg, 1,84 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, después se añadió una solución del Intermedio 49a (100 mg, 0,614 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-12 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (93 mg, 40 %). CLEM (Método 3): Tr 0,43 min, m/z 380 [MH⁺].

20

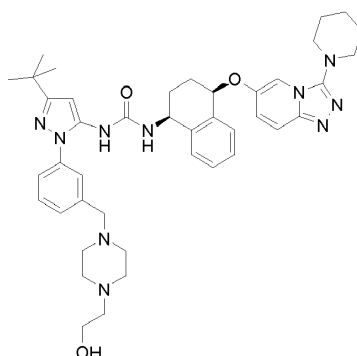
c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 49)

Una solución del Intermedio 49b (90,0 mg, 0,237 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 97 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (63 µl, 0,36 mmol) se agitó a 90 °C durante 4 h, después se añadió más cantidad de DIPEA (63 µl, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 100-110 °C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-12 % en DCM, dando el producto (31 mg, 21 %). Esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 35-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (20 mg, 13 %). CLEM (Método 5): Tr 4,40 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,18 (6H, m), 2,36 (3H, s), 3,44-3,51 (4H, m), 3,78-3,85 (4H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,6), 7,65 (1H, d, J 1,5), 8,10 (1H, s).

25

30

Ejemplo 50

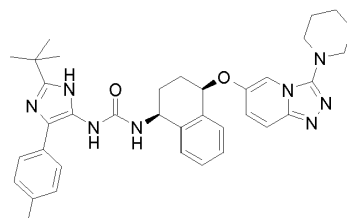


1-(5-tert-Butil-2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

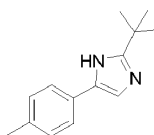
5 A una solución del Ejemplo 29 (150 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (98 µl, 0,71 mmol) en DCM (7 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de mesilo (28 µl, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío, dando 3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-bencil éster del ácido metanosulfónico. Esto se disolvió inmediatamente en THF (2,5 ml) y DIPEA (83 µl, 0,47 mmol), después se añadió 1-(2-hidroxi-etil) piperazina (87 µl, 0,71 mmol) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 20-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (45 mg, 25 %). CLEM (Método 5): Tr 3,42 min, m/z 747 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,29-2,45 (8H, m), 2,33 (2H, t, J 6,4), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,44 (2H, m), 3,49 (2H, s), 4,31 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,34-7,46 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 51

1-(2-tert-Butil-5-p-tolil-3H-imidazol-4-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

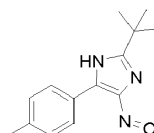


20 **a. 2-tert-Butil-5-p-tolil-1H-imidazol (Intermedio 51a)**



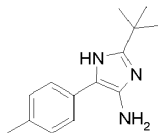
25 Una suspensión de color rojo de clorhidrato de 2,2-dimetilpropionamida (Atlantic, 1,00 g, 7,32 mmol), 2-bromo-4'-metilacetofenona (Aldrich, 1,56 g, 7,32 mmol) y K₂CO₃ (1,52 g, 11,0 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró al vacío, se suspendió en agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba, se concentraron al vacío, se disolvieron de nuevo en MeOH (5 ml), se aplicaron a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavaron con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (60 ml); la concentración al vacío dejó una espuma de color amarillo (1,26 g). La FCC, usando MeOH al 1-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (770 mg, 49 %). CLEM (Método 3): Tr 2,26 min, m/z 215 [MH⁺].

30 **b. 2-tert-Butil-4-nitroso-5-p-tolil-1H-imidazol (Intermedio 51b)**



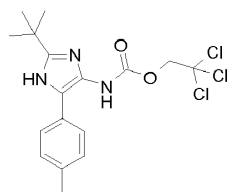
Una solución de color amarillo del Intermedio 51 a (390 mg, 1,82 mmol) y nitrito de isopentilo (0,294 ml, 2,18 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 8 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío, dejando un aceite de color verde oscuro. La FCC, usando EtOAc al 0-25 % en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color verde (154 mg, 35 %). CLEM (Método 3): Tr 3,82 min, m/z 244 [MH⁺].

5 **c. 2-terc-Butil-5-p-tolil-1H-imidazol-4-ilamina (Intermedio 51c)**



10 Una suspensión del Intermedio 51b (150 mg, 0,617 mmol) y Pd/C (10 %, 15 mg) en EtOH (10 ml) se agitó a TA en una atmósfera de H₂ durante 2 h. El matraz se evacuó y se purgó con N₂ tres veces, después la mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con EtOH (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dejando una goma de color rojo-pardo. La FCC, usando MeOH al 1-6 % en DCM, dio los compuestos del título en forma de una goma de color amarillo-naranja (96,3 mg, 68 %). CLEM (Método 3): Tr 2,26 min, m/z 230 [MH⁺].

d. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (2-terc-butil-5-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-carbámico (Intermedio 51d)

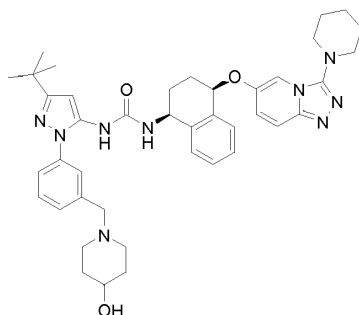


15 A una solución del Intermedio 51c (45,3 mg, 0,197 mmol) en EtOAc (1 ml) y NaOH acuoso (1 M, 0,49 ml) se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,0326 ml, 0,237 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo con EtOAc (2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando una goma de color naranja-rojo. La FCC, usando EtOAc al 0-50 % en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de una película de color naranja pálido (44,1 mg, 55 %). CLEM (Método 3): Tr 2,87 min, m/z 404, 406 [MH⁺].

e. 1-(2-terc-Butil-5-p-tolil-3H-imidazol-4-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Ejemplo 51)

25 Una solución de color naranja del Intermedio 51d (65,4 mg, 0,162 mmol), el Intermedio 3c (55,9 mg, 0,153 mmol) y DIPEA (0,042 ml, 0,242 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color naranja-pardo. La FCC, usando MeOH al 2-8 % en DCM, dio un sólido de color amarillo pálido (50,5 mg). La purificación adicional por HPLC (columna C18 XBridge, MeCN al 25-75 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización (33,3 mg, 33 %). CLEM (Método 5): Tr 3,35 min, m/z 619 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): relación 3:1 de tautómeros: 1,30 (6,75H, s), 1,31 (2,25H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,30 (0,75H, s), 2,32 (2,25H, s), 3,13 (4H, c, J 5,2), 4,87 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 7,14-7,19 (2,5H, m), 7,21 (1,5H, d, J 8,2), 7,25-7,40 (4H, m), 7,54 (1,5H, d, J 8,3), 7,60-7,71 (3,5H, m), 11,56 (0,75H, s), 11,68 (0,25H, s).

Ejemplo 52

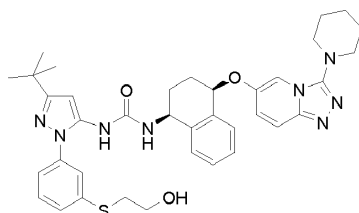


35

1-{5-terc-Butil-2-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Ejemplo 29 (150 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (98 µl, 0,71 mmol) en DCM (7 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de mesilo (28 µl, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío, dando 3-(3-terc-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-bencil éster del ácido metanosulfónico. Esto se disolvió inmediatamente en THF (2,5 ml) y DIPEA (83 µl, 0,47 mmol), después se añadió 4-hidroxipiperidina (83 µl, 0,71 mmol) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el producto. Esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 20-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (30 mg, 18 %). CLEM (Método 5): Tr 3,41 min, m/z 718 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,34-1,40 (2H, m), 1,60-1,75 (7H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,40-3,45 (1H, m), 3,47 (2H, s), 4,51 (1H, d, J 3,9), 4,82 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,33 (4H, m), 7,35-7,46 (4H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 53

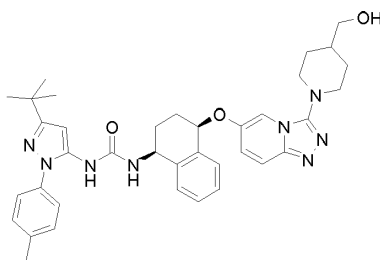


1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

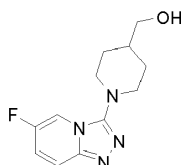
Una solución del Intermedio 3c (107 mg, 0,29 mmol) y el Intermedio 53c (151 mg, 0,32 mmol) en THF (3 ml) y DIPEA (169 µl, 0,97 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el producto. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 30-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (21 mg, 10 %). CLEM (Método 5): Tr 4,42 min, m/z 681 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,69-1,74 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,13 (1H, m), 3,09 (2H, t, J 6,8), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,59 (2H, c, J 6,2), 4,80 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,47 (8H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 54

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



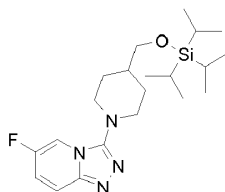
a. [1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-metanol (Intermedio 54a)



Una solución del Intermedio 24b (593 mg, 3,45 mmol) y 4-piperidinametanol (1,59 g, 13,8 mmol) en NMP (10 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y después eluyendo los componentes básicos con NH₃ 0,4 - 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-15 % en EtOAc, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (481 mg, 56 %). CLEM (Método

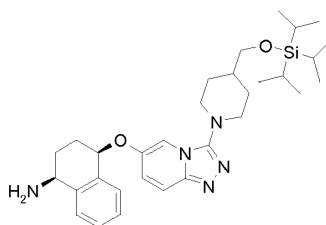
3): Tr 2,12 min, m/z 251 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-(4-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 54b)



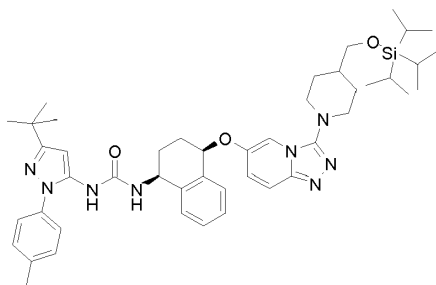
5 A una solución del Intermedio 54a (470 mg, 1,88 mmol) y Et₃N (390 µl, 2,82 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (607 µl, 2,26 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, después MeOH al 10 % en EtOAc, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (565 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 5,21 min, m/z 407 [MH⁺].

10 **c. (S,4R)-4-[3-(4-Triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 54c)**



15 A una solución del Intermedio A (223 mg, 1,37 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 168 mg, 4,20 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió una solución del Intermedio 54b (555 mg, 1,37 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,75 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (344 mg, 46 %). CLEM (Método 3): Tr 3,29 min, m/z 550 [MH⁺].

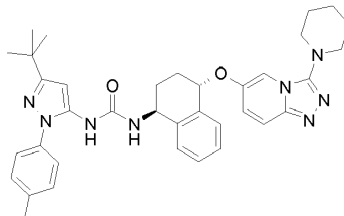
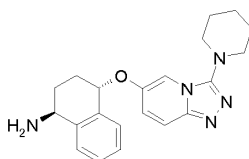
d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 54d)



20 Una solución del Intermedio 54c (171 mg, 0,311 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 132 mg, 0,327 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (87 µl, 0,50 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 h, y después a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (215 mg, 86 %). CLEM (Método 3): Tr 5,70 min, m/z 805,4 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 54)

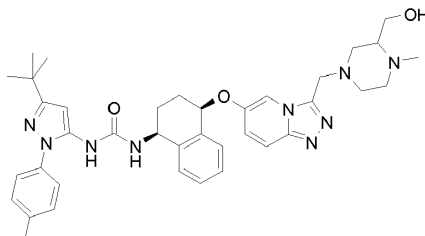
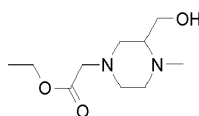
30 Una solución del Intermedio 54d (210 mg, 0,261 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,31 ml, 0,31 mmol) en THF (5 ml) se agitó a TA durante 1,25 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-16 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (134 mg, 79 %). CLEM (Método 5): Tr 4,24 min, m/z 649,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-2,16 (9H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,97 (2H, m), 3,28-3,49 (4H, m), 4,52 (1H, t, J 5,2), 4,78-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,7, 2,1), 7,25-7,41 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,7), 7,64 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 55**1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea****5 a. (1S,4S)-4-(3-Piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 55a)**

Se añadió el Intermedio B (74,0 mg, 454 μ mol) a una mezcla de NaH (al 60 % en aceite mineral, 27,2 mg, 681 μ mol) en DMF (2,5 ml) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió el Intermedio 3b (100 mg, 454 μ mol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NH_4Cl . La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] del 0 al 10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo de color naranja (122 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 2,13 min, m/z 364 $[\text{MH}^+]$.

15 c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 55)

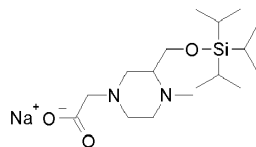
Una mezcla del Intermedio 55a (120 mg, 0,33 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 147 mg, 0,36 mmol), DIPEA (86,0 μ l, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentaron a 60 °C durante 18 h. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando una espuma de color amarillo pálido. Esta se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 20 %). CLEM (Método 5) Tr 4,76 min, m/z 619 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,26 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (5H, m), 2,02-2,17 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,13 (4H, m), 4,90 (1H, m), 5,58 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,8), 7,19 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,26-7,43 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,98 (1H, s).

25 Ejemplo 56**1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea****a. Éster etílico del ácido (3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acético (Intermedio 56a)**

Una mezcla de diclorhidrato de (1-metil-2-piperazinil)metanol (500 mg, 2,46 mmol), bromoacetato de etilo (410 mg, 2,46 mmol), K_2CO_3 (1,02 g, 7,38 mmol) y MeCN (15 ml) se calentaron a reflujo durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite

incoloro (525 mg, 98 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J 7,0), 2,35 (3H, s), 2,35-2,59 (4H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 3,19 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J 11,3, 2,0), 3,87 (1H, dd, J 11,3, 4,0), 4,15 (2H, c, J 7,1).

b. (4-Metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-il)-acetato sódico (Intermedio 56b)

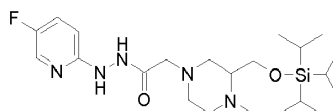


5

A una mezcla del Intermedio 56a (520 mg, 2,40 mmol), Et₃N (485 mg, 4,80 mmol) y DCM (15 ml), se le añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (774 μ l, 2,88 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo pálido (882 mg, cuant.) y se usó sin purificación adicional.

10 Una mezcla de producto protegido con sililo en bruto (440 mg, 1,18 mmol), NaOH (47,0 mg, 1,18 mmol), agua (10 ml) y THF (10 ml) se agitaron durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (393 mg, 91 %). CLEM (Método 3): Tr 2,81 min, m/z 345 [M-Na+2H⁺].

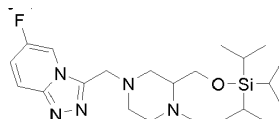
c. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (4-metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-il)-acético (Intermedio 56c)



15

A una mezcla del Intermedio 56b (390 mg, 1,06 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (135 mg, 1,06 mmol) y HOBT.H₂O (14,4 mg, 106 μ mol) en DCM (15 ml) se le añadió EDC (245 mg, 1,27 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla se lavó con agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, y se concentró al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un residuo de color pardo (412 mg, 86 %). CLEM (Método 3): Tr 3,00 min, m/z 454 [MH⁺].

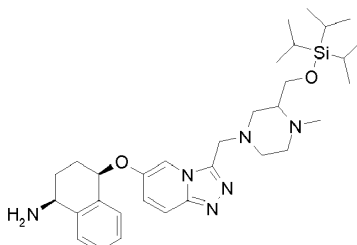
d. 6-Fluoro-3-(4-metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 56d)



25

Se añadió en porciones hexacloroetano (426 mg, 1,80 mmol) a una mezcla agitada del Intermedio 56c (410 mg, 0,90 mmol), Ph₃P (472 mg, 1,80 mmol) y Et₃N (500 μ l, 3,60 mmol) en THF (15 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC, usando MeOH al 0-25 % en EtOAc, dando el compuesto del título (237 mg, 60 %). CLEM (Método 3): Tr 2,95 min, m/z 436 [MH⁺].

e. (1S,4R)-4-[3-(4-Metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 56e)



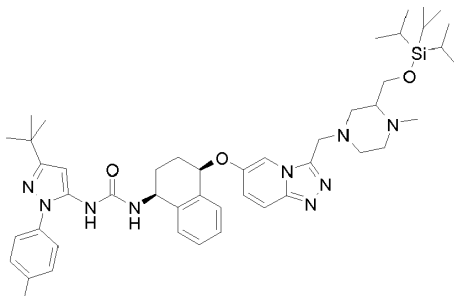
30

Se añadió el Intermedio A (115,4 mg, 0,71 mmol) a una mezcla de NaH (al 60 % en aceite mineral, 87,2 mg, 2,18 mmol) en DMF (4 ml) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió el Intermedio 56d (237 mg, 0,54 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 1 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un residuo de color pardo (91 mg,

35

29 %). CLEM (Método 3): Tr 3,08 min, m/z 579 [MH⁺].

f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-3-trisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 56f)



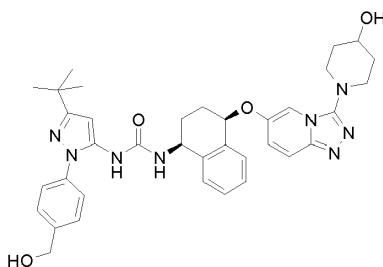
5 Una mezcla del Intermedio 56e (87,0 mg, 0,15 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 66,8 mg, 0,17 mmol), DIPEA (39,2 µl, 0,23 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentaron a 60 °C durante 18 h. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (64 mg, 51 %). CLEM (Método 3): Tr 3,63 min, m/z 834 [M⁺].

g. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 56)

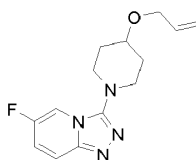
15 Una mezcla del Intermedio 56f (60,0 mg, 72,0 µmol) y TBAF (1 M en THF, 144 µl, 144 µmol) en THF (3 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (24,9 mg, 51 %). CLEM (Método 5): Tr 3,54 min, m/z 678 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,82-2,01 (4H, m), 2,01-2,25 (7H, m), 2,53-2,88 (3H, m), 3,21 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,96-4,11 (2H, m), 4,37 (1H, dt, J 12,5, 5,4), 4,84 (1H, m), 5,47 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,4), 7,22-7,44 (9H, m), 7,72 (1H, d, J 10,3), 8,02 (1H, s), 8,30 (1H, m).

20 **Ejemplo 57**

1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



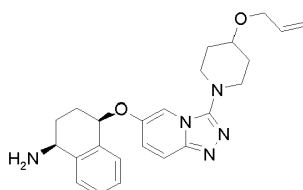
a. 3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 57a)



25 A una solución de color amarillo pálido opaca del Intermedio 24c (510 mg, 2,16 mmol) en THF seco a 0 °C en una atmósfera Ar se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 216 mg, 5,40 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de alilo (0,467 ml, 5,40 mmol) y la suspensión se agitó a TA en una atmósfera Ar durante 1 h y a 70 °C durante 18 h. A la solución enfriada se le añadió agua (25 ml), y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando MeOH al 0-8 % en EtOAc, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo

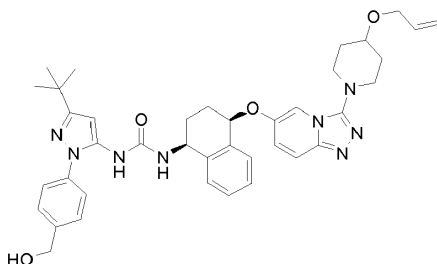
30 (171 mg, 29 %). CLEM (Método 3): Tr 2,81 min, m/z 277 [MH⁺].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 57b)



5 Una suspensión del Intermedio A (108 mg, 0,661 mmol) y NaH (dispersión al 60 % en aceite, 72,1 mg, 180 mmol) en DMF seca (5 ml) a TA en una atmósfera Ar se agitó durante 1 h (CARE: desprendimiento de gas). Se añadió una solución del Intermedio 57a (166 mg, 0,601 mmol) en DMF seca (3 ml) y la solución de color pardo oscuro se agitó a 60 °C durante 90 min. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml) y AcOH (0,171 ml, 3,00 mmol). La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-8 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo oscuro (204 mg, 81 %). CLEM (Método 3): Tr 2,34 min, m/z 420 [MH⁺].

c. 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-[5-terc-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-urea (Intermedio 57c)



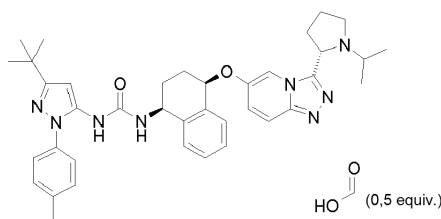
15 Una solución de color amarillo-pardo del Intermedio 33a (99,6 mg, 0,237 mmol), el Intermedio 57b (90,3 mg, 0,215 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,269 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La solución se concentró al vacío, después el residuo se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-8 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (96,4 mg, 65 %). CLEM (Método 3): Tr 3,54 min, m/z 691 [MH⁺].

d. 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea. (Ejemplo 57)

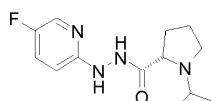
25 Se burbujeó Ar a través de una solución del Intermedio 57c (93,0 mg, 0,135 mmol) y ácido 1,3-dimetil barbitúrico (63,0 mg, 0,404 mmol) en DCM (5 ml) a TA en una atmósfera Ar durante 30 min, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (15,6 mg, 0,0135 mmol) y la solución de color naranja se agitó a TA durante 1 h, y después a reflujo durante 17 h. La suspensión se concentró al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en DCE (10 ml) y se burbujeó Ar a través de la mezcla durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (15,6 mg, 0,0135 mmol) y la solución de color naranja-rojo opaca se agitó a 75 °C en una atmósfera Ar durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío hasta ~3 ml de volumen, después se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (25 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (20 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color naranja. La FCC, usando MeOH al 5-15 % en DCM, dio un sólido de color naranja pálido (46,0 mg). La purificación adicional por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 20-80 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (27,1 mg, 31 %). CLEM (Método 5): Tr 3,59 min, m/z 651 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,56-1,67 (2H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 4,51 (2H, d, J 4,2), 4,70 (1H, d, J 3,9), 4,77 (1H, m), 5,25 (1H, t, J 5,3), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,29 (1H, s), 7,05 (1H, d, J 8,5), 7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21-7,25 (2H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,39 (2H, d, J 9,1), 7,40 (2H, d, J 9,1), 7,56 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,61 (1H, dd, J 2,1, 0,9), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 58

40 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial**

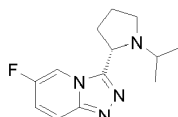


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 58a)



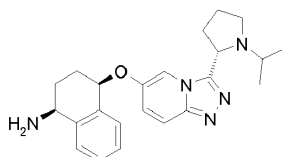
5 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (15,0 ml) se le añadió ácido (S)-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico (Chem. Commun. 2006, 14, 1482; 247 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBT.H₂O (20,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (346 mg, 83 %). CLEM (Método 1): Tr 0,37 min, m/z 267,1 [MH⁺].

10 **b. 6-Fluoro-3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 58b)**



15 A una solución del Intermedio 58a (346 mg, 1,30 mmol), Ph₃P (681 mg, 2,60 mmol) y Et₃N (723 µl, 5,20 mmol) en THF (10,0 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (616 mg, 2,60 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (220 mg, 68 %). CLEM (Método 4): Tr 0,32 min, m/z 249,1 [MH⁺].

20 **c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 58c)**



25 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 142 mg, 3,56 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añadió (1R,4S)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol Intermedio A (145 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 58b (220 mg, 0,88 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dio el compuesto del título (145 mg, 44 %). CLEM (Método 4): Tr 0,29 min, m/z 392,2 [MH⁺].

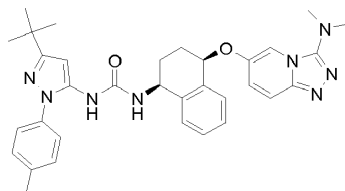
30 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 58)**

35 A una solución del Intermedio 58c (140 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se le añadieron DIPEA (130 µl, 0,75 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 151 mg, 0,37 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-5 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (60 mg, 25 %). CLEM (Método 5): Tr 3,84 min, m/z 647,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 0,99 (6H, d, J 6,5), 1,29 (9H, s), 1,90-2,06 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,22-2,36 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,73-2,84

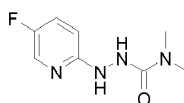
(2H, m), 3,25 (1H, m), 4,59 (1H, t, J 7,3), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,29 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,0), 8,25 (0,5H, s a), 8,42 (1H, d, J 1,8).

Ejemplo 59

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

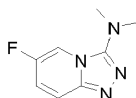


a. 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetilhidrazina carboxamida (Intermedio 59a)



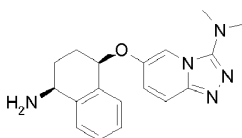
10 Una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol), cloruro de dimetilcarbamilo (505 mg, 4,72 mmol) y DIPEA (1,01 g, 7,86 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío y después la trituración con éter dietílico dieron el compuesto del título (600 mg, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,99 (6H, s), 6,46 (2H, m), 6,75 (1H, dd, J 9,1, 3,5), 7,22-7,32 (1H, m), 8,03 (1H, d, J 2,7).

15 b. (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-dimetil-amina (Intermedio 59b)



20 A una solución del Intermedio 59a (590 mg, 2,98 mmol), Ph₃P (1,56 g, 5,96 mmol) y Et₃N (1,20 g, 11,9 mmol) en THF (40 ml) se le añadió hexacloroetano (1,41 g, 5,96 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 9 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título (78 mg, 14 %). CLEM (Método 1): Tr 2,24 min, m/z 181 [MH⁺].

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-dimetil-amina (Intermedio 59c)



25 A una solución del Intermedio A (75 mg, 0,458 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 50 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 59b (75 mg, 0,416 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM dio el compuesto del título en forma de una goma amarilla (82 mg, 61 %). CLEM (Método 4): Tr 1,49 min, m/z 324 [MH⁺].

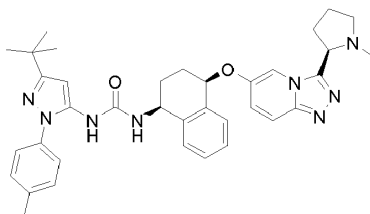
d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 59)

35 Una solución del Intermedio 59c (80 mg, 0,25 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150 mg, 0,370 mmol) y DIPEA (129 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (75 mg, 52 %). CLEM (Método 5): Tr 4,39 min, m/z 579,1 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,83-2,17 (3H, m), 2,17-3,00 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,92 (6H, s), 4,88 (1H, dd, J 8,5, 5,4), 5,41 (1H, t, J 3,0),

6,33 (1H, s), 7,14-7,36 (9H, m), 7,50 (1H, d, J 9,7), 7,70 (1H, d, J 1,4).

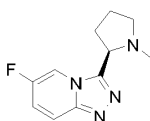
Ejemplo 60

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



5

a. 6-Fluoro-3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 60a)



10

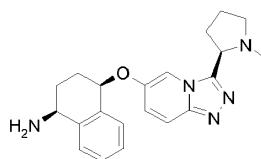
Una mezcla de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (889 mg, 7,00 mmol), clorhidrato de N-metil-D-prolina (1,274 g, 7,7 mmol) y HOBt.H₂O (95 mg, 0,70 mmol) en DCM (20 ml) se trató con EDC (1,494 g, 7,8 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 6,5 h. Después, la mezcla se diluyó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se añadió NaCl, y la mezcla se extrajo con DCM (8 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, dando N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (R)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido de color naranja pálido (1,09 g).

15

Este se disolvió en THF (20 ml) y después se añadieron secuencialmente Ph₃P (2,40 g, 9,16 mmol), Et₃N (2,6 ml, 18,3 mmol), y hexacloroetano (2,17 g, 9,16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, después se filtró, la torta de filtro se lavó con éter dietílico, y los productos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre un cartucho SCX-2 (50 g), lavando con metanol y después eluyendo los componentes básicos con amoniaco 0,2 - 2 M en metanol. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, después MeOH al 8-10 % en EtOAc, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo pálido (876 mg, 57 %). CLEM (Método 3): Tr 0,55 min, m/z 221 [MH⁺].

20

b. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 60b)



25

A una solución del Intermedio A (245 mg, 1,50 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 180 mg, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió una solución del Intermedio 60a (330 mg, 1,50 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-15 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo después de la liofilización (408 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 364 [MH⁺].

30

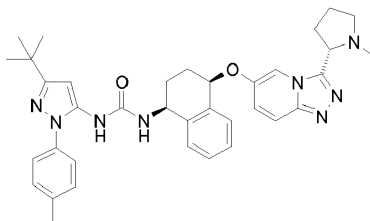
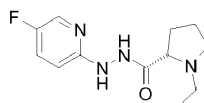
c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 60)

35

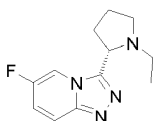
Una solución del Intermedio 60b (123 mg, 0,339 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140 mg, 0,346 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DIPEA (91 µl, 0,52 mmol) se agitó a 93 °C durante 3,25 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el producto impuro. La purificación adicional por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 25-70 % en H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (118 mg, 56 %). CLEM (Método 5): Tr 3,67 min, m/z 619,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,27 (11H, m), 2,31-2,40 (4H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,98 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,7, 1,0), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 1,0).

40

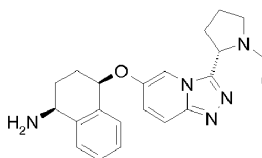
Ejemplo 61

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea5 **a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 61a)**

10 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (178 mg, 1,39 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añadieron ácido (S)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 1,39 mmol), EDC (293 mg, 1,53 mmol) y HOBt.H₂O (18,0 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (190 mg, 54 %). CLEM (Método 4): Tr 0,29 min, m/z 253,1 [MH⁺].

15 **b. 6-Fluoro-3-((S)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 61b)**

15 A una solución del Intermedio 61a (190 mg, 0,75 mmol), Ph₃P (395 mg, 1,51 mmol) y Et₃N (419 μl, 3,01 mmol) en THF (6,00 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (357 mg, 1,51 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (157 mg, 89 %). CLEM (Método 2): Tr 0,28 min, m/z 235,2 [MH⁺].

20 **c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 61c)**

25 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 107 mg, 2,68 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añadió el Intermedio A (110 mg, 0,67 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 61b (150 mg, 0,67 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dio el compuesto del título (72,0 mg, 28 %). CLEM (Método 4): Tr 0,29 min, m/z 378,2 [MH⁺].

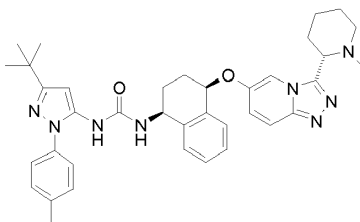
30 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 61)**

35 A una solución del Intermedio 61c (72,0 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 ml) se le añadieron DIPEA (66 μl, 0,38 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 77,0 mg, 0,19 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases

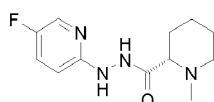
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-7,5 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 20-70 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 % dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (37 mg, 31 %). CLEM (Método 5): Tr 3,73 min, m/z 633,2 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 0,94 (3H, t, J 7,2), 1,30 (9H, s), 1,89-2,16 (6H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,49 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,28 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, dd, J 10,0, 0,7), 8,37 (1H, d, J 1,9).

Ejemplo 62

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

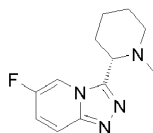


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-Metil-piperidin-2-carboxílico (Intermedio 62a)



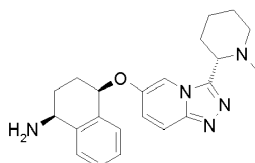
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (250 mg, 1,96 mmol) en DMF (20,0 ml) se le añadieron ácido (S)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (281 mg, 1,96 mmol), EDC (416 mg, 2,16 mmol) y HOBt. H_2O (25,0 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (331 mg, 67 %). CLEM (Método 1): Tr 0,35 min, m/z 253,2 $[\text{MH}^+]$.

b. 6-Fluoro-3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 62b)



A una solución del Intermedio 62a (331 mg, 1,31 mmol), Ph_3P (688 mg, 2,63 mmol) y Et_3N (731 μl , 5,25 mmol) en THF (13,0 ml) a 0°C se le añadió hexacloroetano (622 mg, 2,63 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (250 mg, 81 %). CLEM (Método 4): Tr 0,31 min, m/z 235,1 $[\text{MH}^+]$.

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 62c)



A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 171 mg, 4,27 mmol) en DMF (4,00 ml) se le añadió el Intermedio A (175 mg, 1,07 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 62b (250 mg, 1,07 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante una hora. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó por FCC, usando

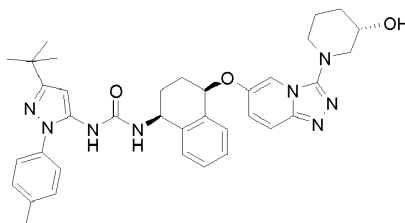
[NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dando el compuesto del título (287 mg, 71 %). CLEM (Método 1): Tr 1,64, m/z 378,2 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 62)

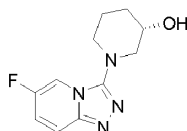
- 5 A una solución del Intermedio 62c (140 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (4,00 ml) se le añadieron DIPEA (129 µl, 0,74 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150 mg, 0,37 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-7,5 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (73 mg, 31 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 633,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,45 (1H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 1,93-2,07 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,05 (1H, dt, J 11,8, 2,8), 3,79 (1H, dd, J 10,9, 2,8), 4,91 (1H, dd, J 9,0, 5,7), 5,32 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,64 (1H, d, J 10,0), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 63

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

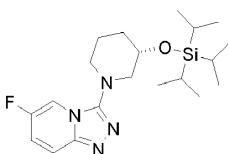


- 20 **a. (S)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-3-ol (Intermedio 63a)**

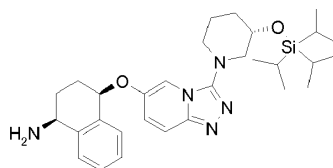


- 25 Una mezcla del Intermedio 24b (394 mg, 2,30 mmol), clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina (1,00 g, 7,27 mmol) y DIPEA (1,27 ml, 7,30 mmol) en DMA (8 ml) se calentó en el microondas a 170-180 °C durante 9,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y después eluyendo los componentes básicos con amoníaco 0,4 - 2 M en metanol. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (204 mg, 38 %). CLEM (Método 3): Tr 2,02 min, m/z 237 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 63b)

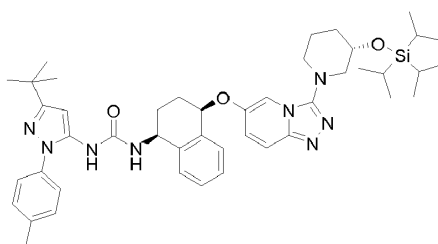


- 30 A una solución del Intermedio 63a (204 mg, 0,864 mmol) y Et₃N (180 µl, 1,3 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió sulfonato de triisopropilsilil trifluorometano (279 µl, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, después MeOH al 10 % en EtOAc, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (290 mg, 86 %). CLEM (Método 3): Tr 4,99 min, m/z 393 [MH⁺].
- 35 **c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 63c)**



A una solución del Intermedio A (116 mg, 0,714 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 44 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 63b (280 mg, 0,714 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 25 min, y hasta 150 °C durante 20 min. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentraron al vacío. El residuo se purificó dos veces por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-12 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo oscuro (141 mg, 37 %). CLEM (Método 3): Tr 3,12 min, m/z 536 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-trisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 63d)

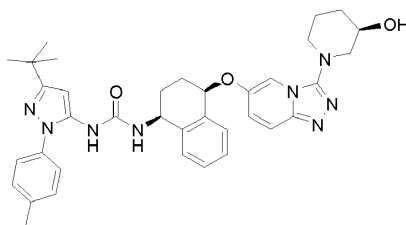


Una solución del Intermedio 63c (140 mg, 0,261 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106 mg, 0,261 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (70 µl, 0,4 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (124 mg, 60 %). CLEM (Método 3): Tr 5,43 min, m/z 791 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 63)

Una solución del Intermedio 63d (123 mg, 0,156 mmol) y TBAF (1 M en THF, 195 µl, 0,195 mmol) en THF (4 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-12 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (82 mg, 83 %). CLEM (Método 5): Tr 4,27 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,47 (1H, m), 1,62-1,74 (1H, m), 1,79-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,86 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,20-3,36 (2H, m, señal sumergida), 3,77-3,86 (1H, m), 4,77-4,86 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,2), 5,53 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,7), 7,16 (1H, dd, J 10,1, 2,1), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 64

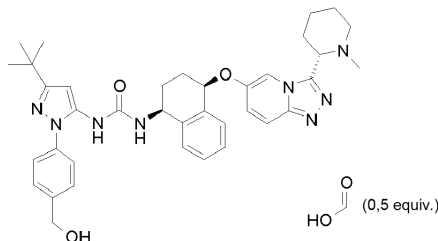


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

El compuesto del título se preparó partiendo de clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 63. CLEM (Método 5): Tr 4,27 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,36-1,47 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,77-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,20-3,37 (2H, m, señal sumergida), 3,75-3,84 (1H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,0), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,17 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 65

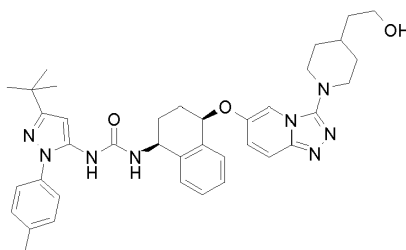
1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial



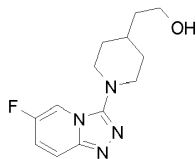
- 5 A una solución del Intermedio 62c (117 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se le añadió DIPEA (108 μ l, 0,62 mmol) y el Intermedio 33a (130 mg, 0,31 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 % dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (80 mg, 39 %). CLEM (Método 5): Tr 3,31 min, m/z 649,3 [MH^+]. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,31 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,60-2,05 (7H, m), 2,05 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J 10,9, 2,4), 4,65 (2H, s), 4,91 (1H, m), 5,33 (1H, t, J 4,0), 6,34 (1H, s), 7,19-7,33 (5H, m), 7,42-7,51 (4H, m), 7,65 (1H, d, J 9,6), 8,26 (0,5H, s a), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 66

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

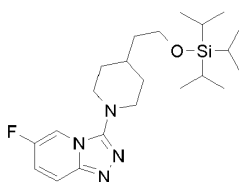


a. [1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-etanol (Intermedio 66a)



- 20 Una mezcla del Intermedio 24b (542 mg, 3,17 mmol) y 4-piperidin-etanol (1,54 g, 11,9 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (50 g), lavando con metanol y después eluyendo los componentes básicos con amoníaco 0,4 - 2 M en metanol. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (324 mg, 41 %). CLEM (Método 3): Tr 2,28 min, m/z 265 [MH^+].

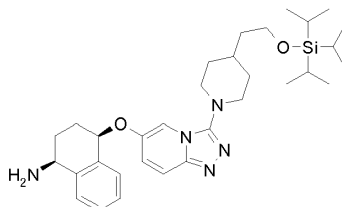
b. 6-Fluoro-3-(4-trisopropilsilaniloetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin (Intermedio 66b)



- 30 A una solución del Intermedio 66a (319 mg, 1,21 mmol) y Et_3N (252 μ l, 1,82 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (319 μ l, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se

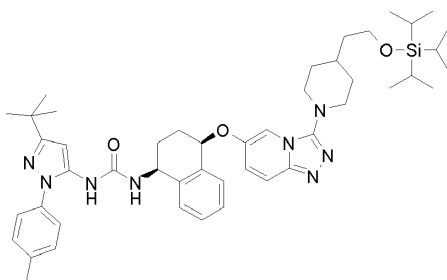
lavó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 , se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (465 mg, 92 %). CLEM (Método 3): Tr 5,35 min, m/z 421 $[\text{MH}^+]$.

5 **c. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropilsilaniloxi-etil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 66c)**



10 A una solución del Intermedio A (122 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 60 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 25 min. Se añadió una solución del Intermedio 66b (315 mg, 0,75 mmol) en DMF (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo oscuro (180 mg, 42 %). CLEM (Método 3): Tr 3,35 min, m/z 564 $[\text{MH}^+]$.

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-triisopropilsilaniloxi-etil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 66d)



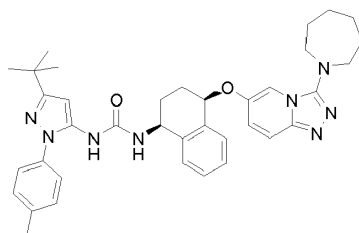
15 Una mezcla del Intermedio 66c (178 mg, 0,316 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 128 mg, 0,316 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (83 μl , 0,474 mmol) se agitó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (208 mg, 81 %). CLEM (Método 3): Tr 5,96 min, m/z 819 $[\text{MH}^+]$.

20 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 66)**

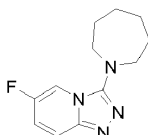
25 Una solución del Intermedio 66d (207 mg, 0,253 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,303 ml, 0,303 mmol) en THF (4 ml) se agitó a TA durante 2,25 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-15 % en DCM, dando el producto. Esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 30-98 % en H_2O , ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (114 mg, 68 %). CLEM (Método 5): Tr 4,29 min, m/z 663,3 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,51 (4H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,72-1,97 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,95 (2H, m), 3,30-3,52 (4H, m, señal sumergida), 4,38 (1H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,26-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,65 (1H, d, J 1,4), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 67

1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

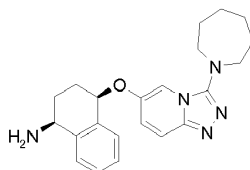


a. 6-Fluoro-3-azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 67a)



5 Una solución del Intermedio 24b (451 mg, 2,50 mmol) y azepano (990 mg, 10,0 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 175-180 °C durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando un producto impuro. La purificación adicional por FCC, usando MeOH al 0-12 % en DCM, dio un producto impuro. La purificación adicional por FCC, usando MeOH al 0-6 % en EtOAc, dio el compuesto del título en forma de una goma de color verde (260 mg, 44 %). CLEM (Método 3): Tr 2,76 min, m/z 235 [MH⁺].

10 **b. (1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 67b)**



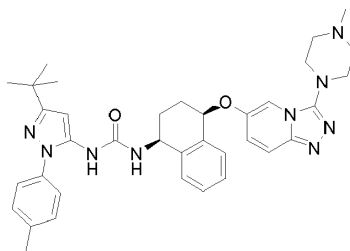
15 A una solución del Intermedio A (137 mg, 0,84 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 68 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 25 min. Se añadió una solución del Intermedio 67a (197 mg, 0,84 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo oscuro (175 mg, 55 %). CLEM (Método 3): Tr 2,22 min, m/z 378 [MH⁺].

20 **c. 1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-yl]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (Ejemplo 67)**

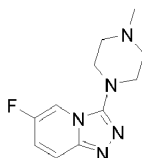
25 Una solución del Intermedio 67b (173 mg, 0,458 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 186 mg, 0,458 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (122 µl, 0,700 mmol) se agitó a 95 °C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-14 % en DCM. La purificación adicional por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dio un producto impuro. Esto se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 30-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando un producto impuro. Se purificó adicionalmente por HPLC (columna XBridge, MeCN al 35-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando un polvo de color blanquecino después de la liofilización (50 mg). Este material se purificó adicionalmente por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 10 %). CLEM (Método 5): Tr 4,77 min, m/z 633,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,64-1,71 (4H, m), 1,74-1,97 (6H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,38-3,43 (4H, m, señal sumergida), 4,77-4,85 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07-7,14 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 68

35 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-yl]-urea**

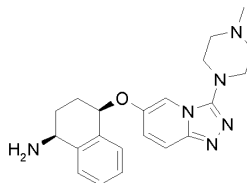


a. 6-Fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 68a)



5 Una solución del Intermedio 24b (451 mg, 2,50 mmol) y N-metilpiperazina (1,11 ml, 10,0 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (190 mg, 32 %). CLEM (Método 3): Tr 0,43 min, m/z 236 [MH⁺].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 68b)



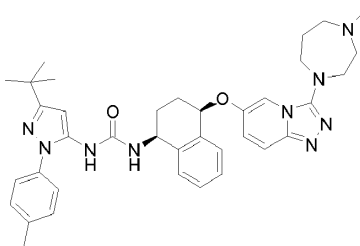
10 A una solución del Intermedio A (125 mg, 0,766 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 62 mg, 1,54 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió una solución del Intermedio 68a (180 mg, 0,766 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,75 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío.
15 El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (225 mg, 78 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 379 [MH⁺].

c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)urea (Ejemplo 68)

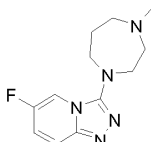
20 Una solución del Intermedio 68b (215 mg, 0,560 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 226 mg, 0,560 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (146 µl, 0,840 mmol) se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 10 % en DCM, después [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-14 % en DCM, dando un producto impuro. La purificación adicional por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 35-95 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (205 mg, 58 %).
25 CLEM (Método 5): Tr 3,58 min, m/z 634,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,52-2,57 (4H, m), 3,15-3,24 (4H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,26-7,40 (8H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 7,68 (1H, d, J 1,8), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 69

30 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)urea**

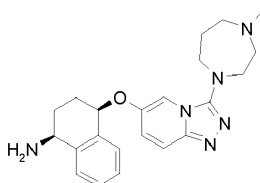


a. 6-Fluoro-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 69a)



5 Una solución del Intermedio 24b (451 mg, 2,50 mmol) y 1-metil-[1,4]diazepano (1,14 g, 10,0 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 175 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (480 mg, 77 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 250 [MH⁺].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 69b)



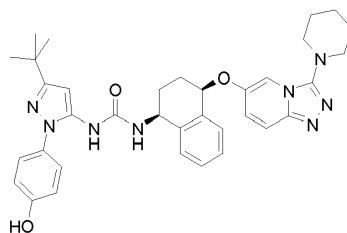
10 A una solución del Intermedio A (183 mg, 1,12 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 149 mg, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió una solución del Intermedio 69a (400 mg, 1,12 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y DCM-MeOH (4:1, 2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-25 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo oscuro (179 mg, 41 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 393 [MH⁺].

c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)urea (Ejemplo 69)

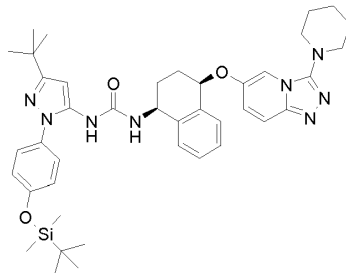
20 Una solución del Intermedio 69b (170 mg, 0,43 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 174 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (113 µl, 0,65 mmol) se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 10 % en DCM, después [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-15 % en DCM, dando un producto impuro. La purificación adicional por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 35-95 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (186 mg, 67 %). CLEM (Método 5): Tr 3,57 min, m/z 648,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,44-3,52 (4H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,26-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,63 (1H, d, J 1,9), 8,03 (1H, s).

30 Ejemplo 70

1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



a. 1-{5-tert-Butil-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 70a)



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-tert-butil-2-[4-(tert-butildimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina (ref: US2006/035922) y el Intermedio 3c usando procedimientos análogos a los usados en la preparación del Ejemplo 30. Sólido de color beige. CLEM (Método 3) Tr 4,78 min, m/z 735 [MH⁺].

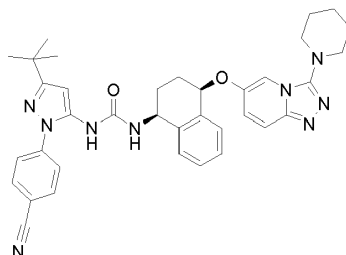
b. 1-[5-tert-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 70)

10 Una mezcla del Intermedio 70a (124 mg, 169 μmol) y TBAF (1 M en THF, 0,34 ml, 0,34 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, después se purificó adicionalmente por HPLC (MeCN al 30-98 % en H₂O HCO₂H al 0,1 %, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18,4 mg, 18 %). CLEM (Método 5) Tr 4,22 min, m/z 621 [MH⁺].

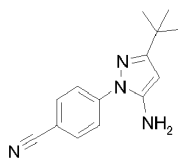
15 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 3,13 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,5), 6,29 (1H, s), 6,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,7), 7,14 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,20-7,39 (6H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,95 (1H, s), 9,77 (1H, s a).

Ejemplo 71

20 **1-[5-tert-Butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**



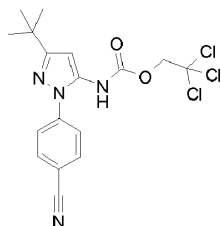
a. 4-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-benzonitrilo (Intermedio 71a)



25 Una suspensión de color crema de clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (1,70 g, 10,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,31 g, 10,5 mmol) en EtOH (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h, después a TA durante 64 h, y de nuevo a reflujo durante 24 h. La solución se enfrió a TA, se concentró al vacío y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color naranja (2,28 g, 95 %). CLEM (Método 3): Tr

3,45 min, m/z 241 [MH⁺].

b. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 71b)



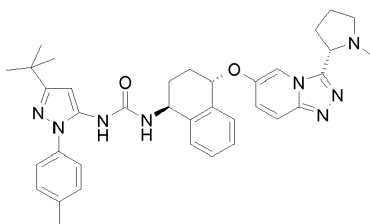
5 A una suspensión del Intermedio 71a (2,28 g, 9,49 mmol) en EtOAc (25 ml) y NaOH acuoso (1 M, 23,7 ml, 23,7 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,57 ml, 11,4 mmol) durante 2 min. Se formó un precipitado que se disolvió de nuevo después de 15 min, y después la solución de color naranja se agitó a TA durante 90 min. Se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,391 ml, 2,85 mmol) y la mezcla de color naranja se agitó a TA durante 16 h. Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color naranja-rojo. La recrystalización en ciclohexano dio un sólido de color blanquecino (3,12 g, 79 %). CLEM (Método 3): Tr 4,46 min, m/z 415, 417 [MH⁺].

c. 1-[5-terc-Butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 71)

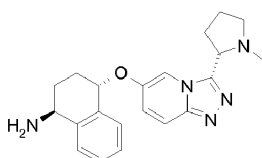
15 Una solución de color pardo del Intermedio 71b (114 mg, 0,275 mmol), el Intermedio 3c (91,0 mg, 0,250 mmol) y DIPEA (0,054 ml, 0,313 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 4 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 3 % en DCM, dio un sólido de color amarillo pálido (99,5 mg, 63 %). CLEM (Método 5): Tr 4,63 min, m/z 630 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,29 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 4,79 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,38 (1H, s), 7,12 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,25 (1H, d, J 7,7), 7,27-7,37 (2H, m), 7,39 (1H, d, J 7,6), 7,60-7,63 (2H, m), 7,78 (2H, d, J 8,6), 7,98 (2H, d, J 8,6), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 72

25 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**



a. (1S,4S)-4-[3-((S)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermedio 72a)



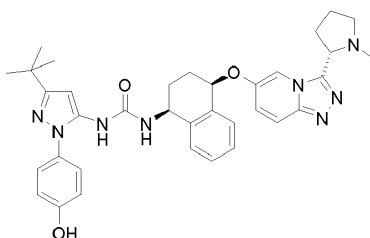
30 A una solución del Intermedio B (179 mg, 1,10 mmol) en DMF seca (2,5 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 333 mg, 5,00 mmol) a TA y se agitó durante 15 min. Después, se añadió el Intermedio 5b (220 mg, 1,00 mmol) en DMF (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de color pardo oscuro resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro después de la liofilización (224 mg, 61 %). CLEM (Método 3): Tr 1,34 min, m/z 364 [MH⁺].

b. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 72)

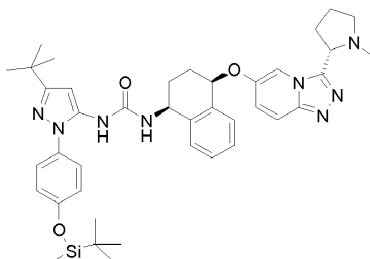
Una solución agitada del Intermedio 72a (219 mg, 0,60 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 269 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (317 μ l, 1,14 mmol) en THF (6 ml) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando un producto impuro. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC (columna ChiralPak IC, IPA al 50 % en heptanos), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (225 mg, 60 %). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z 619 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,26 (9H, s), 1,74 (1H, m), 1,93-1,99 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,13-2,20 (4H, m), 2,32 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (1H, td, J 8,1, 2,5), 3,95 (1H, t, J 8,1), 4,90 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,0), 6,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, J 8,2), 7,33-7,45 (9H, m), 7,74 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,98 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1).

Ejemplo 73

1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



a. 1-[5-terc-Butil-2-[4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 73a)



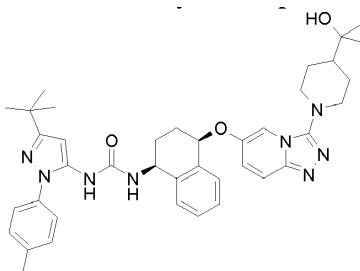
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-terc-butil-2-[4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina (ref: US2006/035922) y el Intermedio 5c usando procedimientos análogos a los usados en la preparación del Ejemplo 30. Polvo de color amarillo. CLEM (Método 3): Tr 3,59 min, m/z 735 $[\text{MH}^+]$.

b. 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 73)

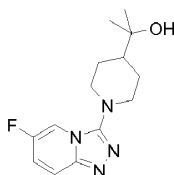
Una solución del Intermedio 73a (160 mg, 0,21 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,26 ml, 0,26 mmol) en THF (2 ml) se agitó a TA durante 30 min, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (107 mg, 79 %). CLEM (Método 5): Tr 3,24 min, m/z 621 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,26 (9H, s), 1,81-2,25 (11H, m), 2,34-2,36 (1H, m), 3,12-3,14 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,81-4,84 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,29 (1H, s), 6,85-6,88 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,28-7,39 (7H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,92 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1), 9,72 (1H, s).

Ejemplo 74

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

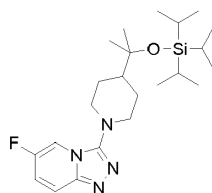


a. 2-[1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-propan-2-ol (Intermedio 74a)



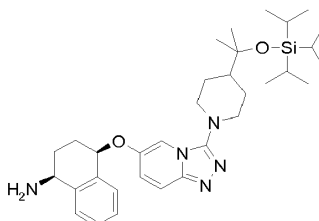
5 Una solución de color pardo del Intermedio 24b (666 mg, 3,88 mmol) y 2-piperidinil propan-2-ol (TCI, 1,39 g, 9,71 mmol) en DMA (10 ml) se irradió a 175 °C durante 3 h en el microondas. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color pardo (1,3 g). La FCC, usando MeOH al 5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (484 mg, 45 %). CLEM (Método 3): Tr 2,42 min, m/z 279 [MH⁺].

10 **b. 6-Fluoro-3-[4-(1-metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 74b)**



15 Una solución del Intermedio 74a (480 mg, 1,72 mmol), trifluorometano-sulfonato de triisopropilsililo (0,579 ml, 2,16 mmol) y Et₃N (0,361 ml, 2,59 mmol) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de N₂ se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, después se añadieron Et₃N (0,361 ml, 2,59 mmol) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (0,579 ml, 2,16 mmol) y la solución de color naranja se agitó a reflujo durante 3 h. A la solución enfriada se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (5 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color naranja. La FCC, usando MeOH al 1-3 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (592 mg, 79 %). CLEM (Método 3): Tr 5,66 min, m/z 435 [MH⁺].

20 **c. (1S,4R)-4-[3-[4-(1-Metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 74c)**



25 A una solución del Intermedio A (129 mg, 0,788 mmol) en DMF seca (2 ml) a TA en una atmósfera Ar se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 45,0 mg, 1,13 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la solución de color pardo opaca resultante se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución del Intermedio 74b (326 mg, 0,750 mmol) en DMF seca (2 ml) y la solución de color pardo oscuro resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y AcOH (0,100 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dio un aceite de color pardo oscuro viscoso. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 1-6 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo viscoso (131 mg, 30 %). CLEM (Método 3): Tr 3,53 min,

m/z 578 [MH⁺].

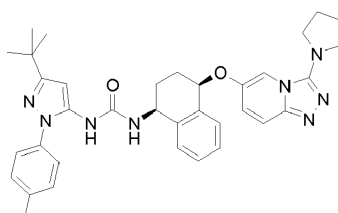
d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 74)

Una solución de color pardo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 89,6 mg, 0,221 mmol), el Intermedio 74c (128 mg, 0,221 mmol) y DIPEA (0,048 ml, 0,277 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h, y a 80 °C durante 6 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 4 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color pardo viscoso. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 1-4 % en DCM) dio 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea en forma de un sólido de color amarillo (125 mg).

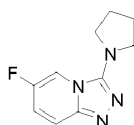
El sólido se disolvió en THF (3 ml), se trató con TBAF (1 M en THF, 0,161 ml, 0,161 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 h, y después a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió a ~40 °C, después se añadió TBAF (1 M en THF, 0,161 ml, 0,161 mmol) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc-MeOH (19:1, 2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un residuo de color verde oscuro. La FCC, usando MeOH al 2-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60,6 mg, 41 %). CLEM (Método 5): Tr 4,42 min, m/z 677 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,09 (6H, s), 1,27 (9H, s), 1,37-1,44 (1H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 1,80 (2H, d, J 12,6), 1,83-1,96 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,81-2,90 (2H, m), 3,49 (2H, t, J 11,2), 4,16 (1H, s), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,5), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,14 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,66 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 75

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

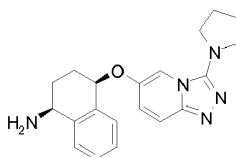


a. 6-Fluoro-3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 75a)



Una mezcla del Intermedio 24b (515 mg, 3,00 mmol), pirrolidina (0,85 g, 12,0 mmol) y DMA (10 ml) se calentó a 175 °C durante 4 h usando irradiación por microondas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC, usando MeOH del 0 al 15 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (285 mg, 26 %). CLEM (Método 3): Tr 1,95 min, m/z 207 [MH⁺].

b. (1S,4R)-4-(3-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 75b)



Se añadió el Intermedio A (222 mg, 1,36 mmol) a una mezcla de NaH (al 60 % en aceite mineral, 163 mg, 4,08 mmol) en DMF (15 ml) a TA y se agitó durante 30 min. Después, se añadió el Intermedio 75a (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, y se concentraron

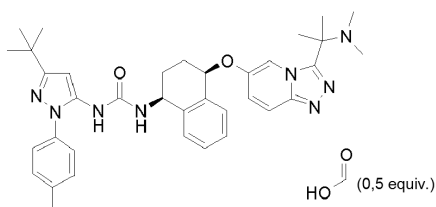
al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] del 0 al 15 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (65,0 mg, 14 %). CLEM (Método 3): Tr 1,89 min, m/z 350 $[\text{MH}^+]$.

5 **c. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 75)**

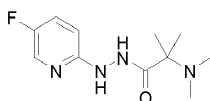
Una mezcla del Intermedio 75b (62,0 mg, 0,18 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 78,9 mg, 0,195 mmol), DIPEA (46,3 μl , 0,27 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentaron a 60 °C durante 18 h. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, después se purificó adicionalmente por HPLC (MeCN al 30-98 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 20 %). CLEM (Método 5) Tr 4,30 min, m/z 605 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-2,15 (8H, m), 2,36 (3H, s), 3,49 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,5), 6,30 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J 10,1, 2,2), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,25-7,40 (8H, m), 7,51 (1H, m), 7,83 (1H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 76

15 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial**

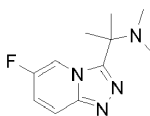


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 2-dimetilamino-2-metil-propiónico (Intermedio 76a)



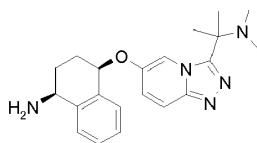
20 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-dimetilamino-2-metil-propiónico (206 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBt. \cdot H $_2$ O (21,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (195 mg, 51 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,25 (6H, s), 2,28 (6H, s), 6,44 (1H, s a), 6,62 (1H, dd, J 9,1, 3,6), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,0, 3,1), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,04 (1H, s a).

b. [1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-metil-etil]-dimetil-amina (Intermedio 76b)



30 A una solución del Intermedio 76a (195 mg, 0,81 mmol), Ph_3P (426 mg, 1,62 mmol) y Et_3N (452 μl , 3,25 mmol) en THF (9,00 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (385 mg, 1,62 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. La reacción mostró una conversión del 50 % por lo que se sometió de nuevo a las condiciones de reacción durante una noche a 50 °C. Los procedimientos de tratamiento y purificación se repitieron, dando el compuesto del título (153 mg, 85 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,60 (6H, s), 2,20 (6H, s), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,4, 2,4), 7,71 (1H, ddd, J 9,9, 5,0, 0,8), 8,89 (1H, ddd, J 4,4, 2,4, 0,8).

c. (1S,4R)-4-[3-(1-Dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 76c)



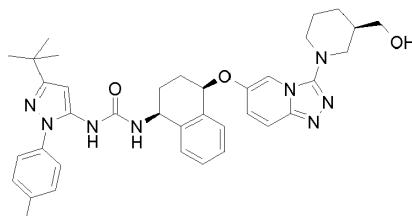
5 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 112 mg, 2,80 mmol) en DMF (2,50 ml) se le añadió el Intermedio A (114 mg, 0,70 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 76b (153 mg, 0,70 mmol) en DMF (2,50 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dio el compuesto del título (120 mg, 47 %). CLEM (Método 4): Tr 0,31, m/z 366 [MH⁺].

10 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 76)**

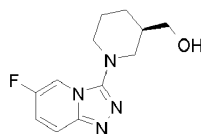
15 A una solución del Intermedio 76c (120 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se le añadió DIPEA (117 µl, 0,66 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 133 mg, 0,33 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-8 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 25-60 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (21 mg, 10 %). CLEM (Método 5): Tr 3,86 min, m/z 621,1 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,88-2,04 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,26 (1H, m), 2,38 (3H, s), 4,90 (1H, dd, J 5,7, 8,7), 5,30 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,51 (0,5H, s a), 8,66 (1H, d, J 1,9).

Ejemplo 77

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

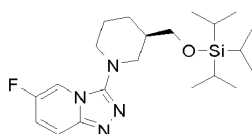


25 **a. [(R)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-3-il]-metanol (Intermedio 77a)**



30 Una solución de color pardo del Intermedio 24b (565 mg, 3,29 mmol) y R-3-hidroxi-metil piperidina (Chess GmbH, 948 mg, 8,23 mmol) en DMA (10 ml) se irradió a 175 °C durante 3 h en el microondas. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color pardo. La FCC, usando MeOH al 4-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo viscoso (237 mg, 29 %). CLEM (Método 3): Tr 2,11 min, m/z 251 [MH⁺].

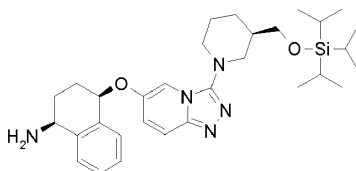
b. 6-Fluoro-3-((R)-3-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 77b)



35 A una solución del Intermedio 77a (233 mg, 0,931 mmol) y Et₃N (0,195 ml, 1,40 mmol) en DCM seco (5 ml) a TA en una atmósfera de N₂, se le añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (0,313 ml, 1,16 mmol) y la solución de color amarillo se agitó a TA durante 30 min. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se

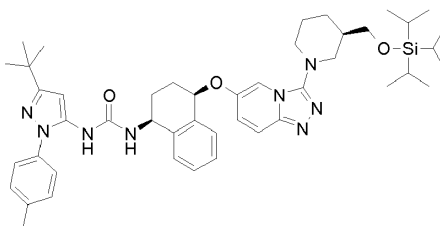
extrajo con DCM (5 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color amarillo. La FCC, usando MeOH al 1-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (333 mg, 88 %). CLEM (Método 3): Tr 5,23 min, m/z 407 [MH⁺].

5 **c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-Triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 77c)**



A una solución del Intermedio A (140 mg, 0,860 mmol) en DMF seca (2 ml) a TA en una atmósfera Ar se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 49,0 mg, 1,23 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la suspensión de color pardo resultante se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución del Intermedio 77b (333 mg, 0,819 mmol) en DMF seca (2 ml) y la solución de color pardo oscuro resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera Ar durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y AcOH (0,100 ml), después se aplicó a un cartucho SCX-2, y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dejó un aceite de color pardo oscuro viscoso. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo-pálido (257 mg, 57 %). CLEM (Método 3): Tr 3,27 min, m/z 550 [MH⁺].

10 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-trisopropilsilaniloxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 77d)**



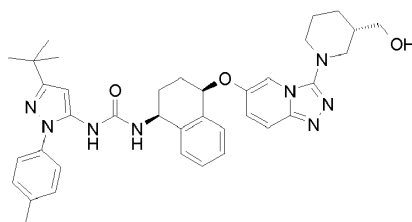
20 Una solución de color naranja-pardo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 103 mg, 0,255 mmol), el Intermedio 77c (140 mg, 0,255 mmol) y DIPEA (0,055 ml, en dioxano (3 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h y después a 80 °C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 4 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío hasta ~0,5 ml de volumen. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-3 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (136 mg, 66 %). CLEM (Método 3): Tr 5,65 min, m/z 805 [MH⁺].

25 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 77)**

30 Una solución de color pardo del Intermedio 77d (135 mg, 0,168 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,184 ml, 0,184 mmol) en THF (3 ml) se agitó a TA durante 1 h. La solución se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc-MeOH (19:1, 2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color pardo. La FCC, usando MeOH al 5-9 % en DCM, dio un sólido de color pardo pálido. La purificación adicional por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 25-75 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (63,9 mg, 59 %). CLEM (Método 5): Tr 4,33 min, m/z 649 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9 H, s), 1,29-1,35 (1H, m), 1,71-1,77 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,02-3,07 (2H, m), 3,20 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,25-3,28 (1H, m), 3,42 (1H, dt, J 10,5, 5,0), 3,52-3,58 (1H, m), 4,69 (1H, t, J 5,1), 4,81 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,48 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,3), 7,12 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,39 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,80 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

40 **Ejemplo 78**

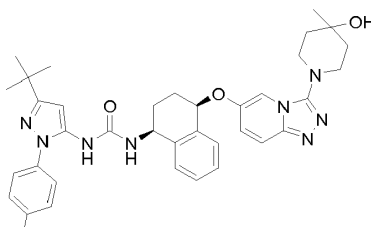
1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



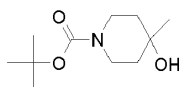
El compuesto del título se preparó partiendo de (S)-3-hidroxi metil piperidina (Chess GmbH) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 77. CLEM (Método 5): Tr 4,33 min, m/z 649 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,27 (1H, m), 1,69-1,79 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J 11,9, 8,2), 3,02-3,08 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,29 (1H, m), 3,43 (1H, dt, J 10,6, 5,1), 3,47-3,54 (1H, m), 4,65 (1H, t, J 5,2), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,4), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,13 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 79

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

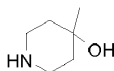


a. Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 79a)



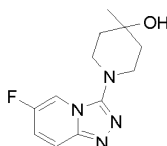
A una solución de 1-Boc-4-piperidona (10,0 g, 50,0 mmol) en éter dietílico (100 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et₂O 22,3 ml, 67,0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de +10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. sat. de NH₄Cl, después la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (6,76 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-1,62 (4H, m), 3,15-3,32 (2H, m), 3,70 (2H, d, J 12,5).

b. 4-Metil-piperidin-4-ol (Intermedio 79b)

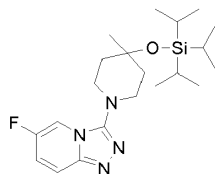


Una solución del Intermedio 79a (5,50 g, 25,6 mmol) en TFA (20 ml) y DCM (40 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a cartuchos SCX-2 (2 x 70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (3,19 g, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,24 (3H, s), 1,51-1,61 (4H, m), 2,75-2,87 (2H, m), 2,89-3,02 (2H, m).

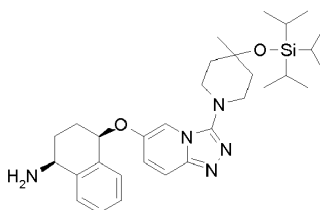
c. 1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-4-metil-piperidin-4-ol (Intermedio 79c)



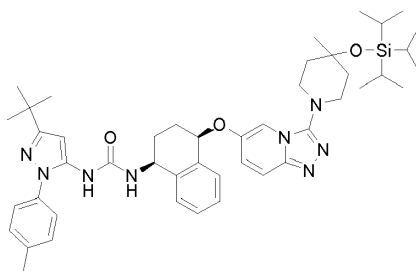
Una mezcla del Intermedio 24b (400 mg, 2,32 mmol) y el Intermedio 79b (1,33 g, 11,6 mmol) en NMP (5 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-8 % en DCM, dio el compuesto del título (190 mg, 32 %). CLEM (Método 1): Tr 2,01 min, m/z 251 [MH⁺].

d. 6-Fluoro-3-(4-metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 79d)

Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (550 mg, 1,81 mmol) a una solución del Intermedio 79c (150 mg, 0,60 mmol) y Et₃N (242 mg, 2,40 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (235 mg, 96 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,00-1,20 (21H, m), 1,40 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 3,18-3,29 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m).

e. (1S,4R)-4-[3-(4-Metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 79e)

A una solución del Intermedio A (111 mg, 0,680 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 68 mg, 1,70 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 79d (230 mg, 0,566 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (160 mg, 51 %). CLEM (Método 1): Tr 3,06 min, m/z 550 [MH⁺].

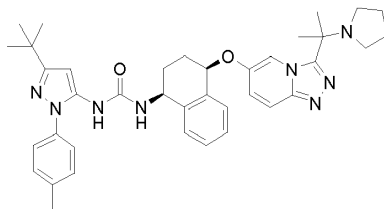
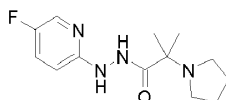
f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 79f)

Una solución del Intermedio 79e (160 mg, 0,291 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 176 mg, 0,437 mmol) y DIPEA (150 mg, 1,16 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (210 mg, 93 %). CLEM (Método 4): Tr 5,32 min, m/z 805 [MH⁺].

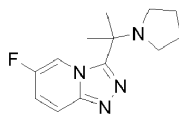
g. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea(Ejemplo 79)

A una solución del Intermedio 79f (210 mg, 0,260 mmol) en THF (4 ml) a -30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 390 µl, 0,390 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la recristalización al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, y después la recristalización en EtOAc en ebullición (~40 ml) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (67 mg, 40 %). CLEM (Método 5): Tr 4,31 min, m/z 649,1 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): 1,30 (3H, s), 1,33 (9H, s), 1,71-1,77 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,95-2,17 (3H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,41 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 4,72-4,92 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,4), 6,36 (1H, s), 6,88 (1H, d, J 9,3), 7,21-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,62 (1H, d, J 1,7).

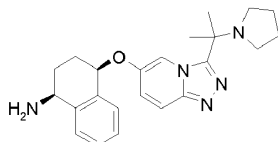
Ejemplo 80

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea5 **a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 2-Metil-2-pirrolidin-1-il-propiónico (Intermedio 80a)**

10 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añadieron ácido 2-metil-2-pirrolidin-1-il-propiónico (246 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBt.H₂O (21,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (260 mg, 62 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,30 (6H, s), 1,76-1,84 (4H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 6,46 (1H, s a), 6,62 (1H, dd, J 9,0, 3,6), 7,28 (1H, ddd, J 9,0, 8,0, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,06 (1H, s a).

15 **b. 6-Fluoro-3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 80b)**

20 A una solución del Intermedio 80a (260 mg, 0,98 mmol), Ph₃P (511 mg, 1,95 mmol) y Et₃N (544 µl, 3,91 mmol) en THF (10,0 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (462 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. La reacción mostró una conversión del 50 % por lo que se sometió de nuevo a las condiciones de reacción durante una noche a 50 °C. Los procedimientos de tratamiento y purificación se repitieron, dando el compuesto del título (209 mg, 86 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,64 (6H, s), 1,74-1,82 (4H, m), 2,52-2,57 (4H, m), 7,16 (1H, ddd, J 9,8, 7,4, 2,3), 7,69 (1H, m), 8,93 (1H, ddd, J 4,5, 2,3, 0,7).

25 **c. (1S,4R)-4-[3-(1-Metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 80c)**

30 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 135 mg, 3,37 mmol) en DMF (4,50 ml) se le añadió el Intermedio A (137 mg, 0,84 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 80b (209 mg, 0,84 mmol) en DMF (1,50 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (180 mg, 55 %). CLEM (Método 4): Tr 0,31, m/z 392,2 [MH⁺].

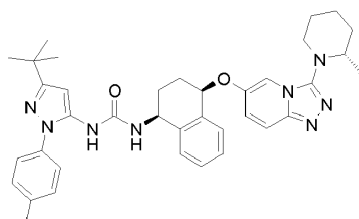
35 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 80)**

A una solución del Intermedio 80c (180 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) se le añadieron DIPEA (160 µl, 0,92 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 185 mg, 0,46 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche,

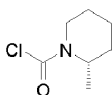
después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-8 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (58 mg, 20 %). CLEM (Método 5): Tr 3,84 min, m/z 647,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,60 (6H, s), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 2,11 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,45-2,52 (2H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J 5,6, 8,9), 5,29 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 8,77 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 81

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

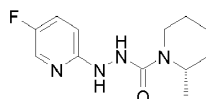


a. Cloruro de (S)-2-metil-piperidin-1-carbonilo (Intermedio 81a)



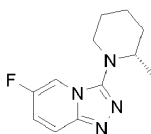
15 A una solución de color amarillo pálido de trifosgeno (742 mg, 2,50 mmol) y piridina (0,404 ml, 5,00 mmol) en DCM seco (10 ml) a 10 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió cuidadosamente (S)-2-metil piperidina (Aldrich, 0,603 ml, 5,00 mmol) durante 2 min. La solución de color naranja brillante se agitó a TA durante 18 h, después se añadieron secuencialmente piridina (0,404 ml, 5,00 mmol) y trifosgeno (742 mg, 2,50 mmol) (CARE: exoterma en la adición de trifosgeno) y la solución de color naranja se agitó a TA durante 4 h. Se añadió una solución acuosa HCl (1 M, 10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se detuvo el desprendimiento de gas (30 min). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo oscuro (745 mg, 92 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, d, J 7,0), 1,42-1,77 (6H, m), 3,07 (1H, s a), 4,17 (1H, dd, J 13,8, 4,0), 4,62 (1H, quint. aparente, J 6,3).

25 b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-2-metil-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 81b)



30 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (582 mg, 4,58 mmol) y DIPEA (0,997 ml, 5,72 mmol) en DCM seco (20 ml) se le añadió el Intermedio 81a (740 mg, 4,58 mmol) y la solución de color rojo resultante se agitó a TA durante 66 h, y a reflujo durante 4 h. A la solución enfriada se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (20 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color pardo pálido. La FCC, usando MeOH al 0-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (657 mg, 57 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22 (3H, d, J 6,9), 1,40-1,77 (6H, m), 2,96 (1H, td, J 13,0, 2,9), 3,85 (1H, ddd, J 13,3, 4,5, 2,2), 4,31 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, s a), 6,75 (1H, ddd, J 9,0, 3,6, 0,7), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,1, 3,1), 8,02 (1H, d, J 2,9).

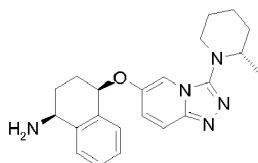
c. 6-Fluoro-3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 81c)



40 A una solución del Intermedio 81b (657 mg, 2,60 mmol), Ph₃P (1,37 g, 5,21 mmol) y Et₃N (1,45 ml, 10,4 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (1,23 g, 5,21 mmol) y la suspensión de color amarillo resultante se agitó a TA durante 2 h, y a reflujo durante 19 h. La solución enfriada se filtró y se concentró al vacío. El aceite de

color pardo se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml) y se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dio un aceite de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 1-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (542 mg, 89 %). CLEM (Método 3): Tr 3,00 min, m/z 235 [MH⁺].

5 **d. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-Metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 81d)**

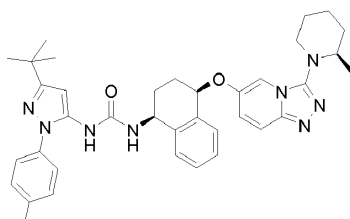


10 A una solución del Intermedio A (374 mg, 2,29 mmol) en DMF seca (3 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 183 mg, 4,58 mmol) y la solución de color pardo opaca resultante se agitó a TA durante 45 min (CARE: desprendimiento de gas). Se añadió una solución del Intermedio 81c (537 mg, 2,29 mmol) en DMF seca (7 ml) y la solución de color pardo oscuro se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml) y AcOH (0,10 ml) y después se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (50 ml); la concentración al vacío dio un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (505 mg, 58 %). CLEM (Método 3): Tr 2,29 min, m/z 378 [MH⁺].

15 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea. (Ejemplo 81)**

20 Una solución de color naranja-pardo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106 mg, 0,263 mmol), el Intermedio 81d (94,4 mg, 0,250 mmol) y DIPEA (0,054 ml, 0,313 mmol) en dioxano seco (3 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. La FCC, usando MeOH al 2-6 % en DCM, dio un sólido de color amarillo pálido (123 mg). La purificación adicional por HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 40-90 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (72,4 mg, 46 %). CLEM (Método 5): Tr 5,04 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,90 (1H, ddd, J 12,1, 9,0, 3,9), 3,16 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,29 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

30 **Ejemplo 82**

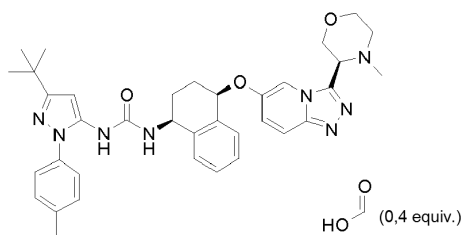


35 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

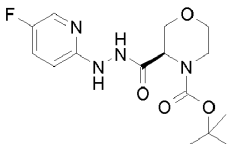
40 El compuesto del título se preparó partiendo de (R)-2-metil piperidina (ABCR) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 81. CLEM (Método 5): Tr 5,03 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,88 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,98 (4H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,94 (1H, ddd, J 12,2, 8,1, 4,8), 3,17 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,26-3,30 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,18 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, d, J 9,9), 7,70 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 83

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial

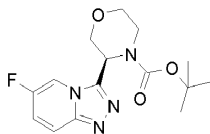


a. Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonyl]-morfolina-4-carboxílico (Intermedio 83a)



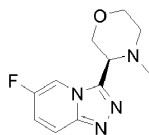
5 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (143 mg, 1,13 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió 4-terc-butil éster del ácido (R)-morfolina-3,4-dicarboxílico (260 mg, 1,13 mmol), EDC (238 mg, 1,24 mmol) y HOBt.H₂O (15,0 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 %
10 en DCM, dando el compuesto del título (375 mg, 98 %). CLEM (Método 1): Tr 2,69, m/z 341,2 [MH⁺].

b. Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-morfolina-4-carboxílico (Intermedio 83b)



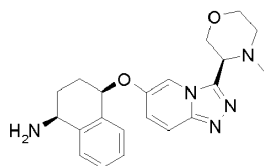
15 A una solución del Intermedio 83a (375 mg, 1,10 mmol), Ph₃P (578 mg, 2,20 mmol) y Et₃N (614 µl, 4,41 mmol) en THF (11,0 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (523 mg, 2,20 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (297 mg, 84 %). CLEM (Método 1): Tr 2,73, m/z 323,2 [MH⁺].
20

c. 6-Fluoro-3-((S)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 83c)



25 A una solución del Intermedio 83b (297 mg, 0,92 mmol) en DCM (8,0 ml) a 0 °C se le añadió TFA (400 µl) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de TFA (600 µl) y la reacción se agitó durante 1 h y después se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. Después, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en DCM (4,0 ml) y se añadió MeOH (3 gotas). Se añadió una solución de formaldehído (37 % en peso en agua, 162 µl, 2,00 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (372 mg, 2,40 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título (75,0 mg, 34 %). RMN
30 ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 2,09 (3H, s), 2,49 (1H, td, J 11,4, 3,8), 2,98 (1H, dt, J 11,9, 2,0), 3,79-3,90 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J 10,1, 4,0), 7,50 (1H, ddd, J 10,0, 7,7, 2,2), 7,81 (1H, ddd, J 10,1, 4,9, 0,8), 8,98 (1H, ddd, J 4,0, 2,3, 0,8).

35 **d. (1S,4R)-4-[3-((S)-4-Metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 83d)**



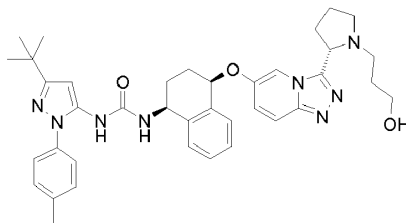
A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 51,0 mg, 1,27 mmol) en DMF (1,50 ml) se le añadió el Intermedio A (51,0 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 83c (75,0 mg, 0,32 mmol) en DMF (1,50 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título (31 mg, 26 %). CLEM (Método 4): Tr 0,32, m/z 380,0 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 83)

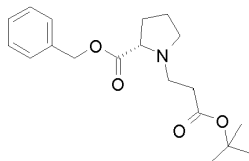
A una solución del Intermedio 83d (31,0 mg, 0,082 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 ml) se le añadieron DIPEA (28,0 µl, 0,16 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 33,0 mg, 0,082 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (10 mg, 19 %). CLEM (Método 5): Tr 3,90 min, m/z 635,2 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,06 (3H, m), 2,11 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (1H, td, J 11,7, 3,5), 2,92 (1H, dt, J 11,8, 1,7), 3,73-3,91 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J 9,9, 4,0), 4,90 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,39 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,24 (0,4H, s a), 8,55 (1H, d, J 1,4).

Ejemplo 84

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

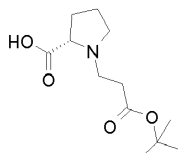


a. Éster bencilo del ácido (S)-1-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 84a)



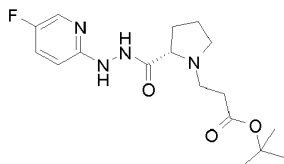
Se añadió acrilato de terc-butilo (5,00 ml) a una solución de sal clorhidrato de L-prolina bencil éster (1,10 g, 4,54 mmol) y Et₃N (632 µl, 4,54 mmol) en terc-butanol (5,00 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-50 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (1,20 g, 79 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,43 (9H, s), 1,72-2,00 (3H, m), 2,08 (1H, m), 2,39-2,48 (3H, m), 2,72 (1H, ddd, J 12,2, 8,4, 6,7), 3,00 (1H, dt, J 12,3, 7,8), 3,13 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J 8,6, 5,4), 5,13 (1H, d, J 12,3), 5,18 (1H, d, J 12,3), 7,29-7,39 (5H, m).

b. Ácido (S)-1-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 84b)



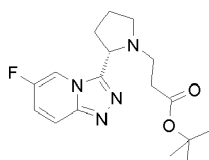
Se añadió una solución del Intermedio 84a (1,10 g, 3,29 mmol) en IMS (25,0 ml) a paladio sobre carbón (10 % en peso, 110 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (840 mg, 99 %). RMN ¹H (300 MHz, d₄-MeOD): 1,48 (9H, s), 1,91 (1H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,74 (2H, t, J 7,1), 3,13 (1H, ddd, J 11,1, 10,2, 7,0), 3,32-3,53 (2H, m), 3,72 (1H, ddd, J 11,0, 7,2, 3,5), 3,89 (1H, dd, J 9,5, 5,3).

c. Éster terc-butílico del ácido 3-[(S)-2-[N'-(5-Fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-il]-propiónico (Intermedio 84c)



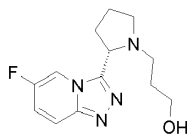
Se añadió HOBt·H₂O (695 mg, 3,62 mmol) a una suspensión de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (418 mg, 3,29 mmol), el Intermedio 84b (840 mg, 3,29 mmol), y EDC (44,0 mg, 0,33 mmol) en DMF (25,0 ml). La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (1,16 g, 99 %). CLEM (Método 1): Tr 2,06 min, m/z 353,3 [MH⁺].

d. Éster terc-butílico del ácido 3-[(S)-2-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propiónico (Intermedio 84d)



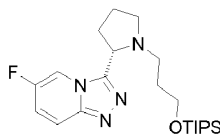
Se añadió hexacloroetano (1,56 g, 6,58 mmol) a una solución del Intermedio 84c (1,16 g, 3,29 mmol), Ph₃P (1,72 g, 6,58 mmol) y Et₃N (1,80 ml, 13,1 mmol) en THF (30,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc y después [NH₃ 2 M en MeOH] al 10 % en DCM, dando el compuesto del título (1,06 g, 99 %). CLEM (Método 4): Tr 1,97 min, m/z 335,1 [MH⁺].

e. 3-[(S)-2-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ol (Intermedio 84e)



Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 1,64 ml, 3,28 mmol) a una solución del Intermedio 84d (550 mg, 1,64 mmol) en THF (15,0 ml) a -10 °C. La reacción se agitó durante 1 h y después se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (125 µl), hidróxido sódico (acuoso 3 M, 125 µm) y agua (375 µl). La reacción se agitó durante 10 min después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dando el compuesto del título (145 mg, 33 %). CLEM (Método 4): Tr 0,32 min, m/z 265,2 [MH⁺].

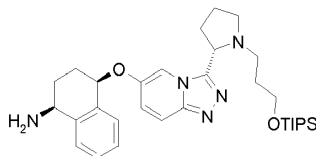
f. 6-Fluoro-3-[(S)-1-(3-triisopropilsilaniloxy-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 84f)



Se añadió cloruro de triisopropilsililo (266 µl, 1,24 mmol) a una solución del Intermedio 84e (218 mg, 0,82 mmol) y Et₃N (266 µl, 1,24 mmol) en DCM (8,00 ml). La reacción se agitó durante una noche y después se añadió 4-(dimetilamino)piridina (10,0 mg, 0,082 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃

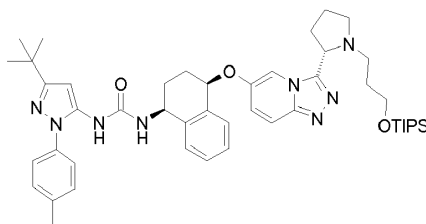
2 M en MeOH] al 0-7,5 % en DCM, dando el compuesto del título (317 mg, 92 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,92 (21H, s), 1,56-1,68 (2H, m), 1,89-2,10 (3H, m), 2,21-2,40 (3H, m), 2,56 (1H, dt, J 12,1, 7,9), 3,40 (1H, m), 3,46-3,64 (2H, m), 4,22 (1H, t, J 8,4), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,5, 2,3), 7,71 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,6), 8,64 (1H, m).

5 **g. (1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-Triisopropilsilaniloxy-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 84 g)**



10 A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 121 mg, 3,02 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añadió el Intermedio A (122 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 84f (317 mg, 0,75 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción enfriada se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, dio el compuesto del título (140 mg, 33 %). CLEM (Método 4): Tr 2,37, m/z 564,2 [MH⁺].

15 **h. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-triisopropilsilaniloxy-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 84h)**



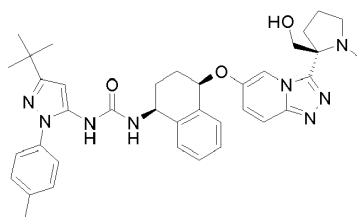
20 A una solución del Intermedio 84 g (140 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se le añadieron DIPEA (86,0 µl, 0,50 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 100 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se añadió más cantidad de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (50,0 mg, 0,12 mmol) y el calentamiento a 60 °C continuó durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (70,0 mg, 34 %). CLEM (Método 1): Tr 3,46, m/z 820,4 [MH⁺].

25 **i. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 84)**

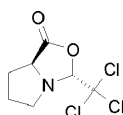
30 Se añadió TBAF (1 M en THF, 100 µl, 0,10 mmol) a una solución del Intermedio 84h (70,0 mg, 0,085 mmol) en THF (2,00 ml). La reacción se agitó durante 2 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (29 mg, 52 %). CLEM (Método 5): Tr 3,63 min, m/z 663,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,54-1,62 (2H, quin, J 7,0), 1,88-2,15 (6H, m), 2,20-2,37 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 (1H, dt, J 12,0, 8,1), 3,32-3,48 (3H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,31 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,32 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 85

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

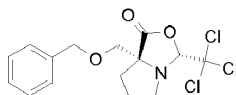


a. (3R,7aS)-3-Triclorometil-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-1-ona (Intermedio 85a)



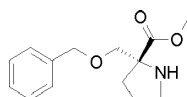
5 Una suspensión de L-prolina (10,0 g, 87,0 mmol) e hidrato de cloral (21,6 g, 130 mmol) en cloroformo (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 h en un adaptador soxhlet cargado con sulfato sódico. La mezcla enfriada se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto se recrystalizó en etanol en ebullición absoluto, dando el compuesto del título en forma de agujas blancas (13,3 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,65-1,83 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,04-2,31 (2H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,36-3,49 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J 4,6, 4,0), 5,16 (1H, s).

10 **b. (3R,7aR)-7a-Benciloximetil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-1-ona (Intermedio 85b)**



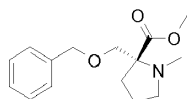
15 A una solución de LDA (531 ml, 0,109M, 58,1 mmol) a -78 °C se le añadió una solución del Intermedio 85a (10,0 g, 41,2 mmol) en THF (200 ml) durante 30 min manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después se añadió una solución de cloruro de benciloximetilo (11,6 g, 74,1 mmol) en THF (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla se dejó calentar a -30 °C durante 3 h antes de inactivarse con la adición gota a gota de agua (300 ml). El producto acuoso se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando éter dietílico al 0-60 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (6,39 g, 42 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,63-1,77 (1H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,74, (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,99 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

c. Éster metílico del ácido (R)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85c)

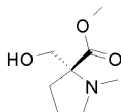


25 Una solución del Intermedio 85b (6,39 g, 17,9 mmol) y metóxido sódico (580 mg, 10,8 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, y después se añadió cloruro de acetilo (28,4 g, 359 mmol). Esta mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se dividió, se aplicó a cartuchos SCX-2 (3 x 70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,92 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,62-1,86 (3H, m), 1,07-2,13 (1H, m), 2,48 (1H, s), 2,93-3,11 (2H, m), 3,69-3,78 (4H, m), 4,53 (1H, d, J 12,9), 4,55 (1H, d, J 12,9), 7,21-7,37 (5H, m).

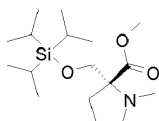
30 **d. Éster metílico del ácido (R)-2-benciloximetil-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85d)**



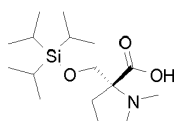
35 Una solución del Intermedio 85c (3,37 g, 13,5 mmol) y formaldehído (acuoso al 37 %, 4,38 ml, 54,1 mmol) en DCM (140 ml) se agitó a TA durante 30 min, y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,74 g, 27,1 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante 18 h, después se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,59 g, 72 %). CLEM (Método 4): Tr 1,85 min, m/z 263 [MH⁺].

e. Éster metílico del ácido (R)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85e)

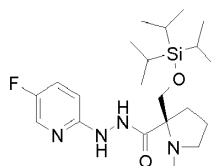
Una suspensión del Intermedio 85d (2,59 g, 9,84 mmol), hidróxido de paladio sobre carbón (10 %, 250 mg) y ácido acético glacial (1 ml) en IMS (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) se agitó a TA durante 5 d. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,70 g, 99 %), en forma de una mezcla de ésteres metílicos y etílicos. Datos para el producto principal, éster metílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,75-1,95 (2H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,86-2,99 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,19 (2H, m), 4,91 (1H, s a).

f. Éster metílico del ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85f)

Se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (11,7 g, 38,1 mmol) a una solución del Intermedio 85e (2,20 g, 12,7 mmol) y Et₃N (12,8 g, 127 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución ac. al 10 % de K₂CO₃, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,51 g, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,97-1,15 (21H, m), 1,72-1,96 (2H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,69 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m).

g. Ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85 g)

Una solución del Intermedio 85f (2,50 g, 7,93 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,33 g, 79,3 mmol) en MeOH y agua (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La solución enfriada se acidificó con HCl 1 M a pH 5. El MeOH se retiró al vacío y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (2,21 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,00-1,21 (21H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,43-2,56 (1H, m), 2,96-3,09 (4H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 10,9), 4,22 (1H, d, J 10,9).

h. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 85h)

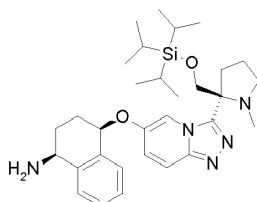
A una solución del Intermedio 85 g (1,08 g, 3,58 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol) y DIPEA (1,38 g, 10,7 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió HATU (2,04 g, 5,37 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución se lavó con una solución ac. al 10 % de K₂CO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,37 g, 90 %). CLEM (Método 4): Tr 2,74 min, m/z 425 [MH⁺].

i. 6-Fluoro-3-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 85i)

35

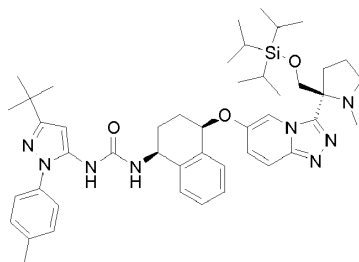
5 A una solución del Intermedio 85h (1,37 g, 2,08 mmol), Ph_3P (1,09 g, 4,16 mmol) y Et_3N (840 mg, 8,32 mmol) en THF (60 ml) se le añadió hexacloroetano (980 mg, 4,16 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución ac. al 10 % de K_2CO_3 y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (350 mg, 41 %). CLEM (Método 4): Tr 3,07 min, m/z 407 $[\text{MH}^+]$.

j. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 85j)



10 A una solución del Intermedio A (170 mg, 1,03 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 103 mg, 2,59 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 85i (350 mg, 0,862 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (230 mg, 48 %). CLEM (Método 1): Tr 2,28 min, m/z 550 $[\text{MH}^+]$.

15 **k. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 85k)**



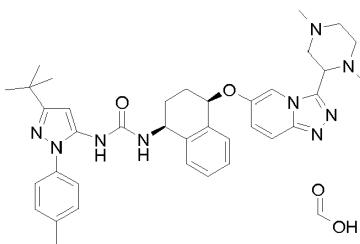
20 Una solución del Intermedio 85j (230 mg, 0,418 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 253 mg, 0,628 mmol) y DIPEA (215 mg, 1,67 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (250 mg, 48 %). CLEM (Método 3): Tr 3,70 min, m/z 805 $[\text{MH}^+]$.

25 **l. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 85)**

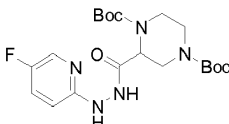
30 A una solución del Intermedio 85k (250 mg, 0,310 mmol) en THF (10 ml) a -30 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 620 μl , 0,620 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio un producto en bruto. La recristalización en éter dietílico caliente (50 ml), EtOAc (10 ml) y ciclohexano (20 ml) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (113 mg, 56 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 649,1 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,29 (9H, s), 1,86-2,34 (11H, m), 2,38 (3H, s), 3,02 (1H, m), 3,09 (1H, dt, J 8,8, 3,5), 4,07 (1H, d, J 11,0), 4,25 (1H, d, J 4,3), 4,52 (1H, s a), 4,90 (1H, m), 5,25 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,18-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d J 7,6), 8,44 (1H, s).

35 **Ejemplo 86**

Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

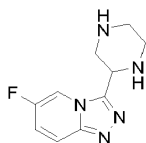


a. Éster di-terc-butílico del ácido 2-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperazina-1,4-dicarboxílico (Intermedio 86a)



5 A una solución de 1,4-di-terc-butil éster del ácido piperazin-1,2,4-tricarboxílico (780 mg, 2,4 mmol) y (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (250 mg, 2,0 mmol) y Et₃N (0,83 ml, 6 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron secuencialmente HOBT.H₂O (27 mg, 0,2 mmol) y EDC (542 mg, 2,4 mmol), y después la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (550 mg, 63 %). CLEM (Método 4): Tr 3,28, m/z 440 [MH⁺].

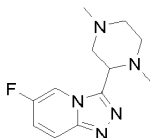
b. 6-Fluoro-3-piperazin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 86b)



15 A una solución del Intermedio 86a (550 mg, 1,25 mmol), Et₃N (0,69 ml, 5 mmol) y Ph₃P (657 mg, 2,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió hexacloroetano (590 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La solución se dejó calentar a TA, se agitó durante 1 h, después se repartió entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando éster di-terc-butílico del ácido 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperazina-1,4-dicarboxílico en bruto, contaminado con óxido de trifenilfosfina, en forma de un sólido de color pardo pálido (500 mg).

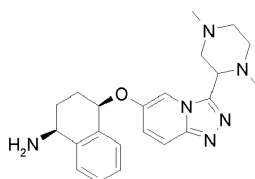
20 El sólido (500 mg) se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La suspensión se diluyó con MeOH, después se aplicó sobre un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (100 mg, 23 % en 2 etapas). CLEM (Método 4): Tr 0,26, m/z 222 [MH⁺].

c. 3-(1,4-Dimetil-piperazin-2-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 86c)



30 A una suspensión del Intermedio 86b (100 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadieron secuencialmente formaldehído (30 % en agua, 104 µl, 1,13 mmol) y NaBH(OAc)₃ (240 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (100 mg, 89 %). CLEM (Método 4): Tr 0,49, m/z 250 [MH⁺].

d. (1S,4R)-4-[3-(1,4-Dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 86d)



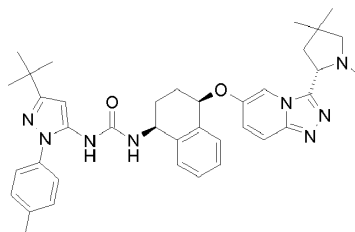
A una solución del Intermedio 86c (100 mg, 0,40 mmol) y el Intermedio A (79 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral, 56 mg, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h y después se dejó enfriar a TA. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante vertido en MeOH (10 ml) después se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (104 mg, 66 %). CLEM (Método 4): Tr 0,26, m/z 393 [MH⁺].

e. Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 86)

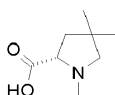
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 42 %) usando 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 107 mg, 0,26 mmol) y el Intermedio 86d (104 mg, 0,26 mmol) de una manera similar al Ejemplo 1, etapa d. CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 648 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (5H, m), 2,05-2,25 (6H, m), 2,30-2,42 (5H, m), 2,75 (2H, d, J 10,7), 2,89-2,94 (1H, m), 3,92-3,95 (1H, m), 4,80-4,86 (1H, m), 5,38-5,46 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,6), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,46-8,50 (1H, m).

Ejemplo 87

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

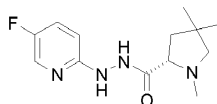


a. Ácido (S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 87a)



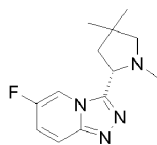
Una suspensión de clorhidrato de 4,4-dimetil-L-prolina (900 mg, 5,00 mmol), formaldehído (acuoso al 37 %, 450 μl), DIPEA (645 mg, 5,00 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 400 mg) en IMS (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h. La suspensión se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa viscoso (780 mg, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,04-2,16 (1H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 4,86 (1H, s a).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1,4,4-Trimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 87b)



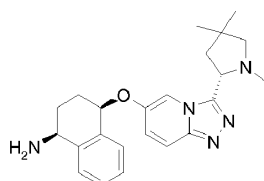
A una solución del Intermedio 87a (1,70 g, 5,00 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (600 mg, 5,00 mmol) y DIPEA (1,29 g, 10,0 mmol) en DCM se le añadió HATU (2,28 g, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (950 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,74 (1H, dd, J 12,5, 6,2), 2,12 (1H, dd, J 11,6, 10,0), 2,29 (1H, d, J 8,9), 2,46 (3H, s), 2,88 (1H, d, J 8,9), 3,15 (1H, dd, J 9,7, 6,5), 6,56-6,65 (2H, m), 7,28 (1H dt, J 8,6, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,5), 9,09 (1H, s a).

c. 6-Fluoro-3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 87c)



5 A una solución del Intermedio 87b (950 mg, 3,57 mmol), Ph_3P (1,87 g, 7,14 mmol) y Et_3N (1,44 g, 14,28 mmol) en THF (40 ml) se le añadió hexacloroetano (1,65 g, 7,14 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (750 mg, 84 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,84 (1H, dd, J 12,7, 10,8), 2,04 (1H, dd, J 12,4, 7,4), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, d J, 9,1), 3,04 (1H, d, J 9,3), 4,22 (1H, dd, J 10,0, 7,6), 7,14-7,23 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,75-8,80 (1H, m).

10 **d. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-Trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 87d)**



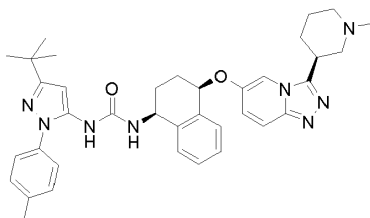
15 A una solución del Intermedio A (552 mg, 3,89 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 338 mg, 8,46 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, antes de añadir el Intermedio 87c (700 mg, 2,82 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM dio el compuesto del título (820 mg, 74 %). CLEM (Método 4): Tr 1,53 min, m/z 392 $[\text{MH}^+]$.

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 87)

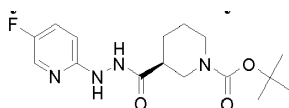
20 Una solución del Intermedio 87d (150 mg, 0,383 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 232 mg, 0,575 mmol) y DIPEA (198 mg, 1,53 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH; la concentración al vacío dio un residuo. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM, y después la trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (170 mg, 68 %). CLEM (Método 5): Tr 3,80 min, m/z 647,5 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH): 1,15 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,19-2,31 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,97 (1H, d, J 10,3), 3,45 (1H, dd, J 7,5, 6,1), 4,06 (1H, t, J 9,3), 4,90 (1H, m), 5,30 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,8), 8,46 (1H, d, J 1,1).

Ejemplo 88

30 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**



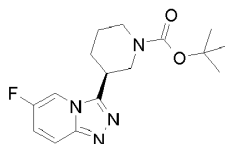
a. Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 88a)



35 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (1,27 g, 10,0 mmol), ácido (S)-1-BOC piperidin-3-carboxílico (Alfa

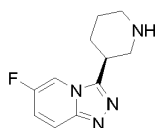
5 Aesar, 2,29 g, 10,0 mmol) y HOBt.H₂O (153 mg, 1,00 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió EDC (2,30 g, 12,0 mmol) y la solución de color naranja resultante se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (25 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una espuma de color pardo pálido. La FCC, usando MeOH al 0-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma naranja pálida (3,21 g, 95 %). CLEM (Método 3): Tr 3,14 min, m/z 361 [MNa⁺].

b. Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 88b)



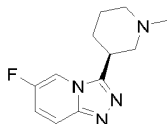
10 A una solución del Intermedio 88a (3,21 g, 9,49 mmol), Ph₃P (4,98 g, 19,0 mmol) y Et₃N (5,29 ml, 37,9 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió hexafluoroetano (4,49 g, 19,0 mmol) y la solución de color naranja opaca resultante se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se lavó con THF (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se disolvieron de nuevo en MeOH (5 ml), se aplicaron a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavaron con MeOH (150 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (150 ml); la
15 concentración al vacío dio un sólido de color naranja pálido (2,62 g). La FCC, usando MeOH al 2-5 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,01 g, 66 %). CLEM (Método 3): Tr 3,09 min, m/z 221 [M-C₅H₉O₂+H⁺].

c. 6-Fluoro-3-(S)-piperidin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 88c)



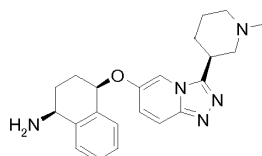
20 Una solución de color amarillo del Intermedio 88b (2,01 g, 6,27 mmol) y TFA (11,0 ml, 148 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (50 g) y se lavó con MeOH (150 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (100 ml); la concentración al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (1,26 g, 91 %). CLEM (Método 3): Tr 0,35 min, m/z 221 [MH⁺].

d. 6-Fluoro-3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 88d)



30 A una solución de color amarillo del Intermedio 88c (220 mg, 1,00 mmol), formaldehído (37 % en agua, 0,811 ml, 10,0 mmol) y AcOH (0,057 ml, 1,00 mmol) en DCM-MeOH (5:1, 12 ml) se le añadió NaBH(OAc)₃ (424 mg, 2,00 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la solución se agitó a TA durante 2 h. La solución se concentró al vacío hasta ~5 ml de volumen, después se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (50 ml); la concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido, que se convirtió en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (234 mg, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 0,45 min, m/z 235 [MH⁺].

e. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 88e)



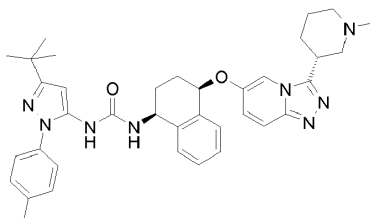
40 A una solución del Intermedio A (196 mg, 1,20 mmol) en DMF seca (3 ml) a TA en una atmósfera de N₂ se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 80 mg, 2,00 mmol) y la solución de color pardo opaca resultante se agitó durante 45 min. Se añadió una solución del Intermedio 88d (234 mg, 1,00 mmol) en DMF seca (2 ml) y la solución de color pardo oscuro resultante se agitó a 60 °C durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de

nuevo en MeOH (2 ml) y AcOH (0,1 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (75 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (60 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 3-13 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro después de la liofilización (280 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 378 [MH⁺].

5 **f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea. (Ejemplo 88)**

Una solución de color naranja-pardo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 243 mg, 0,600 mmol), el Intermedio 88e (151 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,122 ml, 0,700 mmol) en dioxano seco (5 ml) se agitó a 65 °C durante 15 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (30 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-7 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (188 mg, 74 %). CLEM (Método 5): Tr 3,63 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, cd, J 11,9, 5,3), 1,68-1,79 (2H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,22 (1H, t, J 10,9), 2,22 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, d a, J 10,9), 3,01 (1H, ddd, J 11,1, 3,6, 1,6), 3,54 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,27-7,42 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,03 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 89

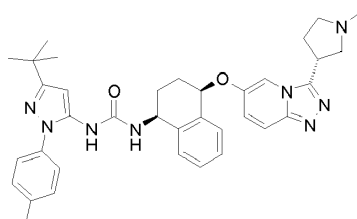


20 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

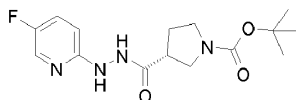
El compuesto del título se preparó partiendo de ácido (R)-1-BOC-piperidin-3-carboxílico (Alfa Aesar) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 88. CLEM (Método 5): Tr 3,62 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, cd, J 12,0, 5,5), 1,67-1,79 (2H, m), 1,82-2,16 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, t, J 11,0), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, d a, J 11,0), 2,99 (1H, d a, J 11,2), 3,53 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,04 (1H, s), 8,29 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 90

30 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**



a. Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio 90a)

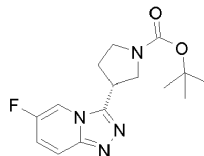


35 A una solución de color pardo de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (590 mg, 4,64 mmol), (R)-1-N-BOC-beta prolina (Manchester Organics, 1,00 g, 4,64 mmol) y HOBt.H₂O (71,1 mg, 0,464 mmol) en DCM (20 ml) a TA se le añadió EDC (1,07 g, 5,57 mmol) (CARE: exotermia a ~35 °C) y la solución resultante se agitó a TA durante 4 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (20 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío hasta ~1 ml de volumen. La FCC, usando MeOH al 1-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (1,37 g,

40

91 %). CLEM (Método 3): Tr 2,93 min, m/z 347 [MNa⁺].

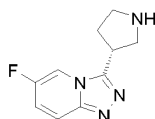
b. Éster terc-butílico del ácido (R)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio 90b)



5 A una solución de color pardo del Intermedio 90a (1,37 g, 4,22 mmol), Ph₃P (2,22 g, 8,45 mmol) y Et₃N (2,35 ml, 16,9 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se le añadió en 3 porciones de hexafluoroetano (2,00 g, 8,45 mmol) a intervalos de 1 min. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 3,5 h. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (10 ml). Los productos orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2 (50 g), después se lavaron con DCM-MeOH (1:1, 50 ml) y MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la
10 concentración al vacío dio un aceite de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo.

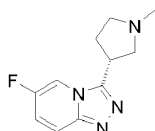
El sólido se disolvió en DCM (10 ml) y después se añadieron secuencialmente Et₃N (0,580 ml, 4,16 mmol) y anhídrido de BOC (454 mg, 2,08 mmol). La solución se agitó a TA durante 45 min, después se añadió agua (10 ml) y el producto acuoso se extrajo con DCM (5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. La FCC, usando MeOH al 2,5-3 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (933 mg, 73 %). CLEM (Método 3): Tr 2,94 min, m/z 207 [MH⁺-C₅H₉O₂].
15

c. 6-Fluoro-3-(R)-pirrolidin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 90c)



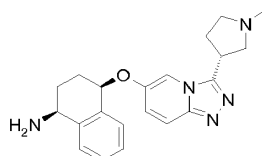
20 Una mezcla del Intermedio 90b (335 mg, 1,09 mmol) y TFA (0,812 ml, 10,9 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 45 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH; la concentración al vacío dejó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (225 mg, >99 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 207 [MH⁺].

d. 6-Fluoro-3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 90d)



25 A una solución del Intermedio 90c (225 mg, 1,09 mmol), formaldehído (37 % en agua, 0,885 ml, 10,9 mmol) y AcOH (0,0625 ml, 1,09 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaBH(OAc)₃ (462 mg, 2,18 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la solución de color amarillo pálido se agitó a TA durante 16 h. La solución se concentró hasta ~2 ml de volumen, después se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (25 ml). El producto se eluyó
30 con NH₃ 2 M en MeOH (25 ml); la concentración al vacío dejó el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido (228 mg, 95 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 221 [MH⁺].

e. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-ilo]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 90e)



35 A una solución del Intermedio A (203 mg, 1,24 mmol) en DMF seca (3 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 83,0 mg, 2,07 mmol) (CARE: desprendimiento de gas) y la solución de color pardo opaca resultante se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución del Intermedio 90d (228 mg, 1,03 mmol) en DMF seca (2 ml) y la solución de color pardo oscuro se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 90 min. La

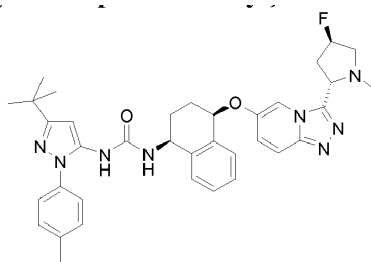
solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y AcOH (0,1 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (75 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (50 ml); la concentración al vacío dio un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 5-15 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro después de la liofilización (299 mg, 80 %). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 364 [MH⁺].

f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea. (Ejemplo 90)

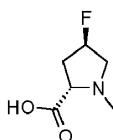
Una solución de color pardo de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 227 mg, 0,560 mmol), el Intermedio 90e (145 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,111 ml, 0,640 mmol) en dioxano seco (5 ml) se agitó a 65 °C durante 15 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (30 ml); la concentración al vacío dio un sólido de color pardo. La FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 2-7 % en DCM, dio un sólido de color pardo pálido (195 mg). La purificación adicional por MDAP (Método 8) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (10,0 mg, 4 %). CLEM (Método 5): Tr 3,62 min, m/z 619 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (2H, m), 2,08-2,20 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,33-2,40 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J 9,2, 6,1), 2,96 (1H, t, J 8,7), 3,93-4,01 (1H, m), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,4), 5,46 (1H, t, J 4,6), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,69 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,04 (1H, s), 8,44 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 91

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

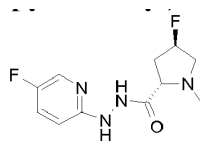


a. Ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 91a)



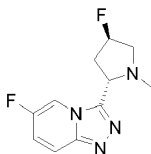
Una solución de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,00 g, 7,52 mmol), formaldehído (37 % en peso en agua, 1,00 ml, 30,8 mmol), HCl 12 N (0,5 ml) en IMS (38 ml) se purgó con argón. A la solución se le añadió Pd/C (100 mg), después el matraz se evacuó, se cargó con H₂ y la suspensión resultante se agitó a TA durante 3 d. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de Celite y la mezcla se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (600 mg, 54 %). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 2,29-2,37 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,44-3,53 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J 11,6, 7,11), 5,41-5,45 (1H, m).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 91b)



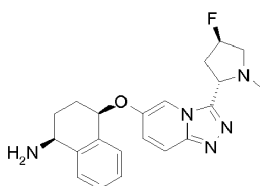
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (378 mg, 2,98 mmol), el Intermedio 91a (600 mg, 4,08 mmol) y HOBt.H₂O (44 mg, 0,12 mmol) en DCM (10 ml) y DMF (3 ml) se le añadió en porciones EDC (628 mg, 3,28 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 17 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7,5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro (366 mg, 35 %). CLEM (Método 3): Tr 0,56 min, m/z 257 [MH⁺].

c. 6-Fluoro-3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 91c)



A una solución del Intermedio 91b (189 mg, 0,79 mmol), Ph_3P (416 mg, 1,59 mmol) y Et_3N (0,44 ml, 3,17 mmol) en THF (10 ml) a TA se le añadió en porciones hexacloroetano (375 mg, 1,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro (214 mg, 63 %). CLEM (Método 3): Tr 0,42 min, m/z 239 $[\text{MH}^+]$.

d. (1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-Fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermedio 91d)



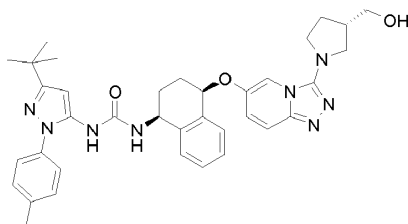
A una solución del Intermedio A (161 mg, 0,99 mmol) en DMF seca (2,5 ml) a TA se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 108 mg, 2,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió el Intermedio 91c (214 mg, 0,89 mmol) en DMF (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de color pardo oscuro resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando un producto en bruto. La FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro (175 mg, 51 %). CLEM (Método 3): Tr 0,43 min, m/z 382 $[\text{MH}^+]$.

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 91)

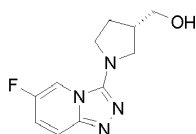
Una solución del Intermedio 91d (164 mg, 0,43 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 191 mg, 0,47 mmol) y DIPEA (225 μl , 1,14 mmol) en THF (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando un producto impuro. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 30-98 % en H_2O , NH_4OH al 0,1 %), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (63 mg, 23 %). CLEM (Método 5): Tr 3,88 min, m/z 637 $[\text{MH}^+]$, RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,27 (9H, s), 1,88-1,93 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,30-2,41 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,61-2,64 (2H, m), 3,49 (1H, ddd, J 25,6, 11,5, 5,5), 4,54 (1H, t, J 7,7), 4,80-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,30-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,05 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 2,1).

Ejemplo 92

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

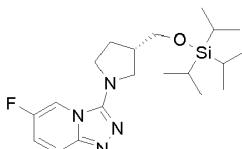


a. [(S)-1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-metanol (Intermedio 92a)



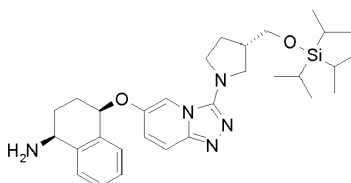
5 Una solución del Intermedio 24b (485 mg, 2,83 mmol) y (S)-3-(hidroximetil)pirrolidina (1,00 g, 9,90 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 175 °C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (670 mg, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 0,44 min, m/z 237 [MH⁺].

b. 6-Fluoro-3-((S)-3-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 92b)



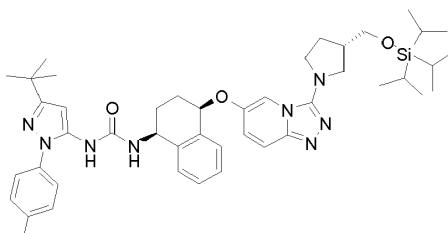
10 A una solución del Intermedio 92a (667 mg, 2,83 mmol) y Et₃N (630 µl, 4,53 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (950 µl, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó con una solución sat. de carbonato ácido sódico y después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, MeOH al 2-6 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color verde pálido (1,11 g, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 4,76 min, m/z 393 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 92c)



15 A una solución del Intermedio A (179 mg, 1,10 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 120 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 25 min. Se añadió una solución del Intermedio 92b (958 mg, 1,10 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La solución se enfrió, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-16 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (216 mg, 37 %). CLEM (Método 3): Tr 3,08 min, m/z 536 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 92d)



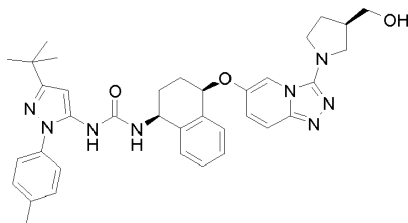
25 Una solución del Intermedio 92c (210 mg, 0,39 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 159 mg, 0,390 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DIPEA (105 µl, 0,600 mmol) se agitó a 65 °C durante 15,5 h y a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (242 mg, 79 %). CLEM (Método 3): Tr 5,18 min, m/z 791 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 92)

35 A una solución del Intermedio 92d (240 mg, 0,300 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,400 ml, 0,400 mmol) en THF (3 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-14 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino después de la liofilización (154 mg, 81 %).

CLEM (Método 5): Tr 4,01 min, m/z 635,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,68-1,79 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,14 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,23-3,30 (1H, m), 3,41-3,64 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, t a, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,8), 8,03 (1H, s).

5 Ejemplo 93

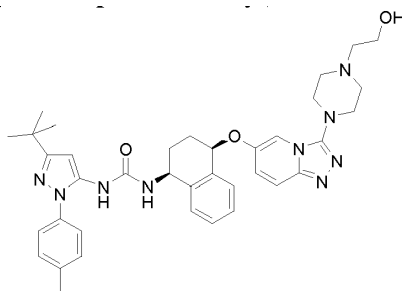


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

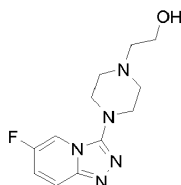
10 El compuesto del título se preparó partiendo de (R)-3-(hidroximetil)pirrolidina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 92. CLEM (Método 5): Tr 4,01 min, m/z 635,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,41-3,62 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, t a, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 94

15 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

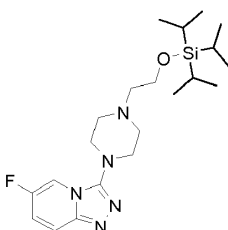


a. 2-[4-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etanol (Intermedio 94a)



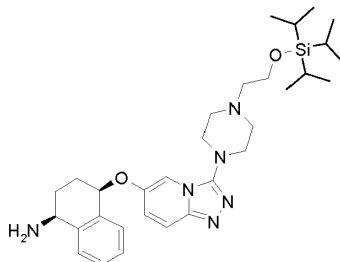
20 Una solución del Intermedio 24b (485 mg, 2,82 mmol) y 1-(2-hidroxi-etil)-piperazina (1,39 ml, 11,3 mmol) en DMA (10 ml) se calentó en el microondas a 170 °C durante 8 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-20 % en DCM, dando un producto impuro. Se purificó adicionalmente por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7 % en DCM dio el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (175 mg, 23 %). CLEM (Método 3): Tr 0,43 min, m/z 266 [MH⁺].

25 **b. 6-Fluoro-3-[4-(2-triisopropilsilanilo-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 94b)**



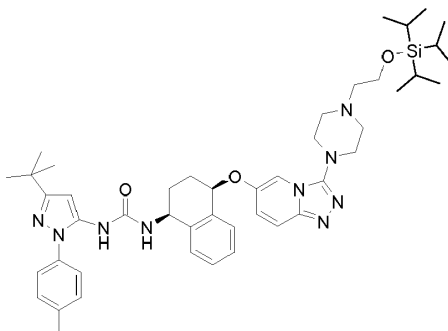
5 A una solución del Intermedio 94a (169 mg, 0,64 mmol) y Et₃N (265 µl, 1,91 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (189 µl, 0,70 mmol). La solución se agitó durante 2,5 h, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (242 mg, 90 %). CLEM (Método 3): Tr 2,93 min, m/z 422 [MH⁺].

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(2-Triisopropilsilaniloxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 94c)



10 A una solución del Intermedio A (102 mg, 0,63 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 68 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 min, después se añadió una solución del Intermedio 94b (240 mg, 0,57 mmol) en DMF (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo pálido (219 mg, 68 %). CLEM (Método 3): Tr 2,65 min, m/z 565 [MH⁺].

15 **d. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 94d)**



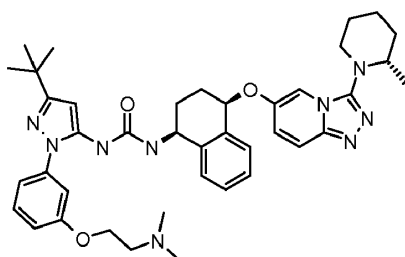
20 Una solución del Intermedio 94c (170 mg, 0,42 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 170 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (199 µl, 1,14 mmol) en THF (4 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 15,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7,5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (293 mg, 93 %). CLEM (Método 3): Tr 3,70 min, m/z 820 [MH⁺].

25 **e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 94)**

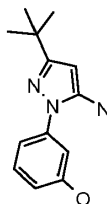
30 Una solución del Intermedio 94d (243 mg, 0,29 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,53 ml, 0,53 mmol) en THF (3,5 ml) se agitó a TA durante 45 min, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-7,5 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (135 mg, 58 %). CLEM (Método 5): Tr 3,52 min, m/z 664 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,86-1,92 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,48 (2H, c, J 5,8), 2,66 (4H, t, J 4,8), 3,19 (4H, t, J 4,5), 3,55 (2H, c, J 5,8), 4,44 (1H, t, J 5,4), 4,79-4,82 (1H, m), 5,57 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,32-7,44 (8H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 95

35 **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea**

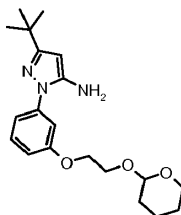


a. 3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il-fenol (Intermedio 95a)



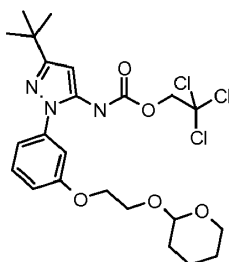
5 Una mezcla de 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (1 g, 7,18 mmol), 3-yodofenol (1,74 g, 7,90 mmol), yoduro de cobre (I) (68 mg, 0,36 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (204 mg, 1,44 mmol) y carbonato potásico (2,08 g, 15,09 mmol) en tolueno (8 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con argón (3 x). Después, la mezcla de reacción se trató con irradiación por microondas, a 150 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con 20 ml más de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (1,42 g, 86 %). CLEM (Método 3): Tr 2,21 min, m/z 232 [MH⁺].

b. 5-terc-Butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxil]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 95b)



15 Una solución del intermedio 95a (1,42 g, 6,15 mmol) y trifetil fosfina (3,22 g, 12,29 mmol) en THF (50 ml), en una atmósfera de argón se trató con 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (1,25 ml, 9,22 mmol), seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (1,94 ml, 12,29 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (8 ml) y se añadió ciclohexano hasta que el óxido de trifetilfosfina se había retirado por precipitación de la solución. Esto se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja/pardo (2,98 g, >100 %). CLEM (Método 3): Tr 3,20 min, m/z 360 [MH⁺].

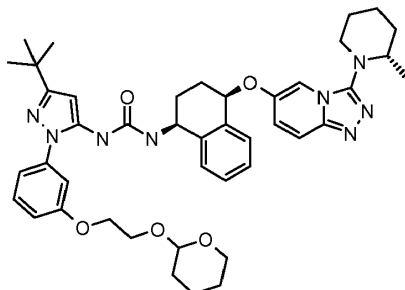
c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 95c)



25 Una solución del intermedio 95b (2,21 g, 6,16 mmol) en EtOAc (20 ml) se trató con NaOH acuoso (1 M, 11,08 mmol) seguido de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,01 ml, 7,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 50 ml más de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al

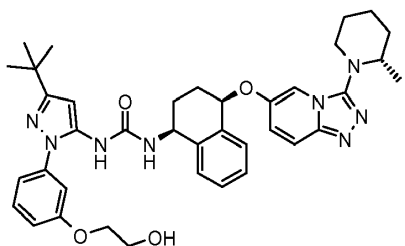
vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (2,39 g, 73 %). CLEM (Método 3): Tr 4,70 min, m/z 534/536 [MH⁺].

- 5 **d. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-fenil]-2-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 95d)**



- 10 Una mezcla de intermedio 95c (200 mg, 0,37 mmol), intermedio 81d (141 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (98 μ l, 0,56 mmol) en dioxano (1,5 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo (158 mg, 55 %). CLEM (Método 3): Tr 4,25 min, m/z 763 [MH⁺].

- e. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 95e)**



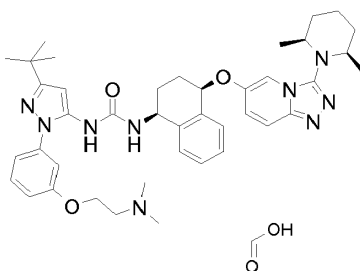
- 15 Una mezcla de intermedio 95d (158 mg, 0,21 mmol) y p-tolueno sulfonato de piridinio (156 mg, 0,62 mmol) en metanol se calentó a 45 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre DCM (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (105 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 3,64 min, m/z 679 [MH⁺].

- 20 **f. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea (Ejemplo 95)**

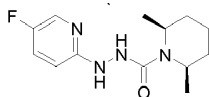
- 25 A una solución del intermedio 95e (105 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (81 μ l, 0,46 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (16 μ l, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió una solución de dimetilamina en THF (2 M, 1,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O (1 ml) y el sólido obtenido se purificó por MDAP, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido vítreo (44 mg, 40 %). CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 706,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J 10,0 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J 10,6 Hz), 7,69 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,12 (1H, s).
- 30

Ejemplo 96

- 35 **Sal formiato de 1-(5-terc-butyl-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-1(1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**



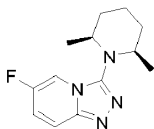
a. *N'*-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido *cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (Intermedio 96a)



5 Se añadió gota a gota piridina (2,40 ml, 29,7 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de trifosgeno (4,42 g, 14,9 mmol) en DCM (30,0 ml). Se añadió *cis*-2,6-dimetilpiperidina (2,00 ml, 14,9 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas, después se interrumpió mediante la adición gota a gota de HCl (acuoso 1 M, 30 ml). La mezcla se extrajo en DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación.

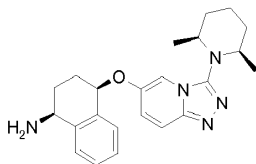
10 Se disolvió cloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperidin-carbamoilo (1,79 g, 10,2 mmol) en DCM (90,0 ml) y se añadió DIPEA (2,42 ml, 13,9 mmol) seguido de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (documento WO2010022076, 1,18 g, 9,30 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se inactivó en agua. La mezcla se extrajo en DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM, dando el compuesto del título (1,38 g, 56 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,29 (6H, d, J 7,1 Hz), 1,48-1,90 (6H m), 4,26 (2H, quint., J 6,9 Hz), 6,39 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,50 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 3,6 Hz), 7,27 (1H, ddd, J 8,9, 8,0, 2,9 Hz), 8,03 (1H, d, J 2,9 Hz).

b. 3-(*cis*-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 96b)



20 A una solución enfriada con hielo del Intermedio 96a (1,38 g, 5,19 mmol) en THF (50,0 ml) se le añadieron secuencialmente trifetilfosfina (2,72 g, 10,4 mmol), Et₃N (2,89 ml, 20,8 mmol) y hexacloroetano (2,46 g, 10,4 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se calentó a 55 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se concentró al vacío y después se sometió de nuevo a las condiciones de reacción durante una noche. Después de un tratamiento análogo, el residuo se concentró al vacío, dando el compuesto del título (1,03 g, 80 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,68 (6H, d, J 6,2 Hz), 1,36-1,68 (3H m), 1,74-1,90 (3H, m), 3,35 (2H, m), 7,14 (1H, ddd, J 9,8, 7,5, 2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J 9,9, 4,7, 0,8 Hz), 8,02 (1H, ddd, J 3,2, 2,3, 0,8 Hz).

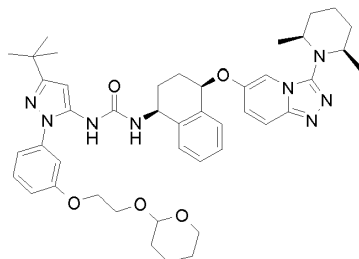
30 c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 96c)



35 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 323 mg, 8,06 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añadió (1*R*,4*S*)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (329 mg, 2,02 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 96b (500 mg, 2,02 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (453 mg, 57 %). CLEM

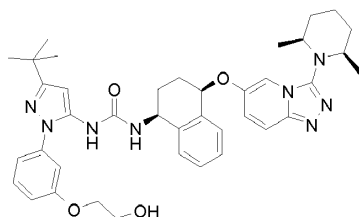
(Método 4): Tr 2,13, m/z 392 [MH⁺].

d. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 96d)



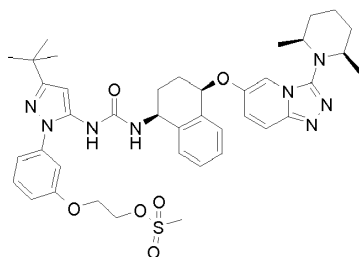
5 A una solución del Intermedio 96c (100 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se le añadieron DIPEA (89,0 µl, 0,51 mmol) y el Intermedio 39b (133 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante una noche, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC usando MeOH al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título. CLEM (Método 4): Tr 4,09 min, m/z 777 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 96e)



15 Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (65,0 mg, 0,26 mmol) a una solución del Intermedio 96d en MeOH (2,0 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 3,5 h, después se enfrió y el volumen de disolvente se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (89,0 mg, 99 %). CLEM (Método 4): Tr 3,49 min, m/z 693 [MH⁺].

f. 2-[3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxy)-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 96f)



25 Se añadió cloruro de metano sulfonilo (11,0 µl, 0,13 mmol) a una solución enfriada con hielo del Intermedio 96e (89,0 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (27,0 µl, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de 1 hora se añadió más cantidad de DIPEA (27,0 µl, 0,15 mmol) y cloruro de metano sulfonilo (11,0 µl, 0,13 mmol). Después de 1 hora más, se añadió más cantidad de DIPEA (27,0 µl, 0,15 mmol) y cloruro de metano sulfonilo (11,0 µl, 0,13 mmol). Después de 1 hora, la reacción se repartió entre DCM y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (100 mg, 99 %). CLEM (Método 1): Tr 3,73 min, m/z 771 [MH⁺].

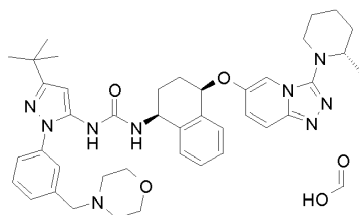
g. Sal formiato de 1-(5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 96)

Se añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 520 µl, 1,04 mmol) a una solución del Intermedio 96f (100 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 ml). La reacción se calentó a 50 °C en un entorno hermético durante una noche. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas

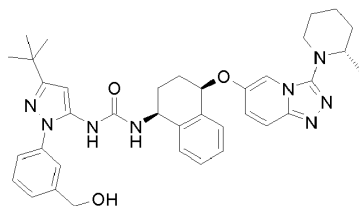
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM. La purificación adicional por HPLC (columna C18 X-select, MeCN al 10-98 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (50 mg, 54 %). CLEM (Método 5): Tr 3,79 min, m/z 720,5 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 0,65 (3H, d, J 6,0 Hz), 0,68 (3H, d, J 6,0 Hz), 1,31 (9H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 1,53-1,65 (1H, m), 1,73-1,87 (3H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,43 (6H, s), 2,92 (2H, t, J 5,2 Hz), 3,24 (2H, m), 4,18 (2H, t, J 5,3 Hz), 4,90 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,42 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,02-7,06 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,08-7,13 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,56-7,60 (1H, dd, J 9,8, 0,7 Hz), 7,86 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,45 (0,3H, s a).

10 Ejemplo 97

Sal formiato de 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

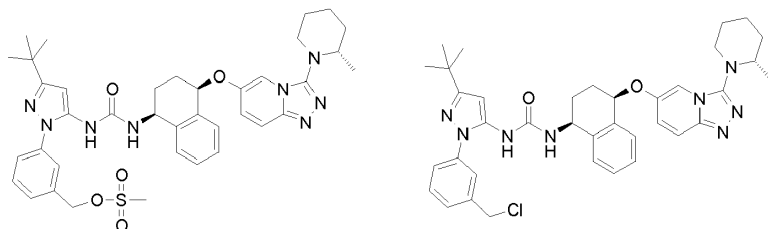


15 a. 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 97a)



Una solución de color pardo del Intermedio 29c (177 mg, 0,420 mmol), el Intermedio 81d (151 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,087 ml, 0,50 mmol) en dioxano seco (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo oscuro. La FCC, usando MeOH al 3-8 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (188 mg, 72 %). CLEM (Método 4): Tr 3,63 min, m/z 649 $[\text{MH}^+]$.

25 b. 3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico y 1-[5-terc-Butil-2-(3-clorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (mezcla 1:1). (Mezcla del intermedio 97b)



A una solución del Intermedio 97a (187 mg, 0,288 mmol) y DIPEA (0,151 ml, 0,865 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de mesilo (0,056 ml, 0,721 mmol) y la solución de color naranja resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando la mezcla del compuesto del título en forma de una goma de color pardo. CLEM (Método 4): 1:1 ratio, Tr 3,87 min, m/z 727 $[\text{MH}^+]$ y Tr 4,11, m/z 667 $[\text{MH}^+]$.

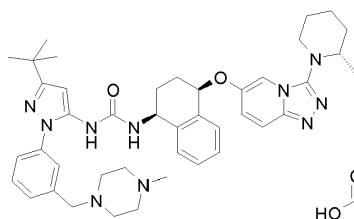
35 c. Sal formiato de 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 97)

Una solución de color pardo de la mezcla del intermedio 97b (0,144 mmol) y morfolina (0,063 ml, 0,72 mmol) en DMF seca (3 ml) se agitó a 75 °C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua

(10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. La FCC, MeOH al 3-7 % en DCM, dio un sólido de color amarillo pálido (58,6 mg). MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg, 28 %). CLEM (Método 5): Tr 3,59 min, m/z 718,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J 4,2), 2,90 (1H, ddd, J 12,2, 9,0, 4,0), 3,15 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,51 (2H, s), 3,55 (4H, t, J 4,4), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,6), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,29 (2H, m), 7,31-7,48 (6H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s). Una señal 1H en pico de disolvente.

Ejemplo 98

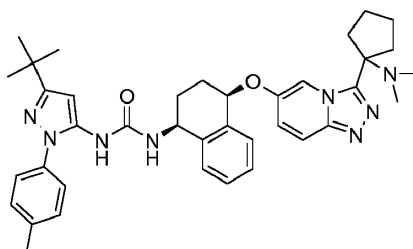
- 10 **Sal formiato de 1-{5-terc-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea**



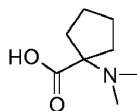
- 15 El compuesto del título se preparó partiendo de N-metil piperazina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 97. CLEM (Método 5): Tr 3,61 min, m/z 731,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,26-2,43 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J 11,8, 9,2, 4,2), 3,16 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,28-3,34 (1H, m), 3,50 (2H, s), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,52 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 99

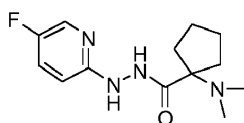
- 20 **1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea**



a. Ácido 1-dimetilamino-ciclopentanocarboxílico (Intermedio 99a)



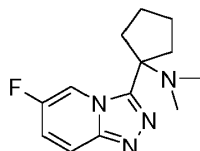
- 25 Una solución de ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (2,0 g, 15,5 mmol) y formaldehído (solución acuosa al 37 %, 3 ml) en ácido fórmico (4 ml) se calentó a 80 °C durante 2,5 h. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título (1,82 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,71-2,02 (6H, m), 2,16-2,29 (2H, m), 2,77 (6H, s).
- 30 **b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 1-dimetilamino-ciclopentanocarboxílico (Intermedio 99b)**



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron el Intermedio 99a (247 mg, 1,57 mmol), EDC (333 mg, 1,73 mmol) y HOBt (21 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h y después se

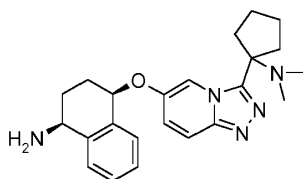
repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título (282 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,54-1,73 (4H, m), 1,76-2,04 (4H, m), 2,25 (6H, s), 6,46 (1H, s), 6,64 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,23-7,33 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,94 (1H, s).

c. [1-(6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-ciclopentil]-dimetil-amina (Intermedio 99c)



Se añadió en porciones hexacloroetano (503 mg, 2,12 mmol) durante 5 minutos a TA a una mezcla agitada del Intermedio 99b (282 mg, 1,06 mmol), trietilamina (590 µl, 4,24 mmol) y trifetilfosfina (555 mg, 2,12 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 h y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC usando un cartucho SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, dando el compuesto del título (207 mg, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,67-1,78 (4H, m), 2,10-2,22 (8H, m), 2,24-2,34 (2H, m), 7,15 (1H, ddd, J = 10,0, 7,4, 2,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz), 8,65-8,68 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-(1-Dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 99d)

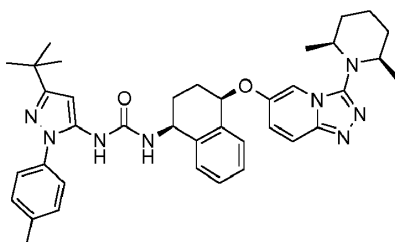


A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 133 mg, 3,34 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el Intermedio A (136 mg, 0,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 99c (207 mg, 0,83 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (211 mg, 65 %). CLEM (Método 4): Tr 1,49 min, m/z 392 [MH⁺].

e. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 99)

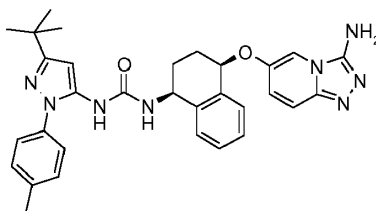
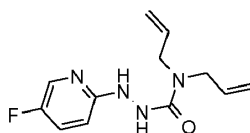
Una mezcla del Intermedio 99d (108 mg, 0,27 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 105 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (93 µl, 0,54 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h y después a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (23 mg, 13 %). CLEM (Método 5): Tr 3,90 min, m/z 647 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,34 (9H, s), 1,59-1,85 (4H, m), 1,91-2,15 (3H, m), 2,18 (6H, s), 2,21-2,36 (5H, m), 2,42 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 5,34 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,22-7,40 (9H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo 100

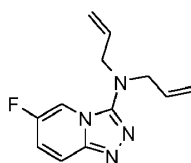


1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

5 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 96c y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3. CLEM (Método 5): Tr 5,33 min, m/z 647 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 0,64-0,74 (6H, m), 1,34 (9H, s), 1,41-1,72 (3H, m), 1,75-2,19 (6H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,22-3,35 (2H, m), 4,90-4,98 (1H, m), 5,45 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,19-7,40 (9H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,9, 0,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,1 Hz).

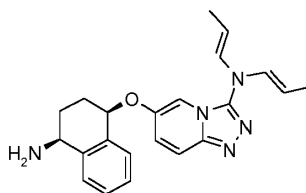
Ejemplo 101**10 1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea****a. 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-N,N-di(prop-2-en-1-il)hidrazinacarboxamida (Intermedio 101a)**

15 A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 2,54 g, 20,0 mmol) en DCM (150 ml) y DIPEA (3,87 g, 30,0 mmol) se le añadió cloruro de N,N-di-propen-1-il-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase por ejemplo Tetrahedron 1996, 52, 13739-13750; 4,13 g, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (50 ml) y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (50 ml) y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (2,30 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 1): Tr 2,26 min, m/z 251 [MH⁺].

b. Dialil-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-amina (Intermedio 101b)

25 Se añadió en porciones hexacloroetano (4,34 g, 18,4 mmol) durante 5 min a TA a una mezcla agitada del Intermedio 101a (2,30 g, 9,2 mmol), trietilamina (3,71 g, 36,8 mmol) y trifetilfosfina (4,82 g, 18,4 mmol) en THF (90 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después se diluyó con MeOH y se purificó por FCC usando un cartucho SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió al siguiente procedimiento de purificación; FCC sobre sílice ([NH₃ 2 M en MeOH] al 0-6 % en DCM), después cartucho SCX-2 (las condiciones que se han descrito anteriormente) y finalmente adicionalmente a FCC sobre sílice (MeOH al 0-2 % en EtOAc), proporcionando el compuesto del título (1,34 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,87 (4H, d, J = 6,2 Hz), 5,16-5,35 (4H, m), 5,85-6,02 (2H, m), 7,11 (1H, ddd, J = 10,0, 7,6, 2,3 Hz), 7,58-7,67 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m).

35 c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-bis-((E)-propenil)-amina (Intermedio 101c)



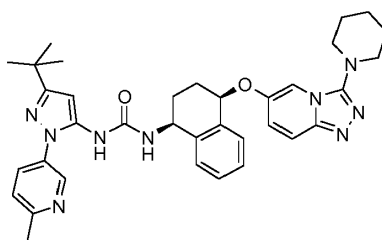
5 A una suspensión de hidruro sódico (40 % en aceite mineral, 690 mg, 17,31 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió el Intermedio A (1,12 g, 6,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a TA. Se añadió una solución del Intermedio 101b (1,34 g, 5,77 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (1,33 g, 61 %) en forma de una goma de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,92-1,13 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 7,2, 1,7 Hz), 1,82-2,16 (4H, m), 2,26-2,38 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 4,99-5,10 (2H, m), 5,18 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,10 (2H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,44 (3H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,57-7,66 (2H, m).

d. 1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (Ejemplo 101)

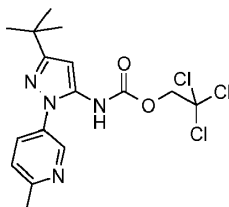
15 Una mezcla del Intermedio 101c (1,33 g, 3,54 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 2,0 g, 4,96 mmol) y DIPEA (1,82, 14,16 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de recristalización en MeOH al 5 % en DCM (se añadieron algunas gotas de ciclohexano para iniciar la recristalización), dando el compuesto del título (760 mg, 39 %) en forma de un polvo de color blanquecino. CLEM (Método 5): Tr 3,81 min, m/z 551 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,34 (9H, s), 1,86-2,08 (2H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,42 (3H, s), 4,89-4,96 (1H, m), 5,32 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,37 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 10,0, 2,1 Hz), 7,23-7,44 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz).

25 Ejemplo 102

1-[5-terc-Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



30 **a. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 102a)**



35 A una mezcla de 5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina (Para un procedimiento de referencia véase por ejemplo WO2003072569; 833 mg, 3,62 mmol) en NaOH (1 M en agua, 5,4 ml, 4,4 mmol) y EtOAc (5 ml) se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (548 µl, 3,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron más cantidad de NaOH (1 M en agua, 5,4 ml) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (548 µl) y la agitación a TA continuó durante 1 h. Se añadieron más cantidad de NaOH (1 M en agua, 5,4 ml) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (548 µl) y la agitación a TA continuó durante 2 h. Se añadieron más cantidad de NaOH (1 M en agua, 10,8 ml) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,10 ml) y la agitación a TA continuó durante 24 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se

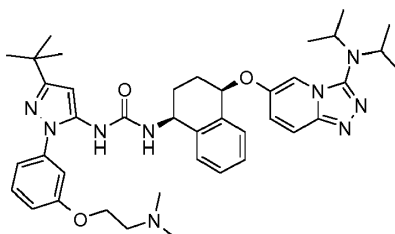
concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 10-50 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (550 mg, 37 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM (Método 3): Tr 3,87 min, m/z 405 [MH⁺].

5 **b. 1-[5-terc-Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 102)**

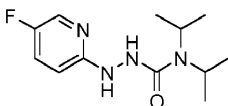
Una mezcla del Intermedio 102a (84 mg, 0,206 mmol), el Intermedio 3c (75 mg, 0,206 mmol) y DIPEA (45 µl, 0,258 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 2-7 % en DCM seguido de HPLC (columna XBridge C 18, MeCN al 25-75 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título (41 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 5): Tr 4,06 min, m/z 620 [MH⁺]. H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,79-1,96 (2H, m), 1,96-2,20 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,75-4,84 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,35 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,23-7,43 (5H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 103

1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

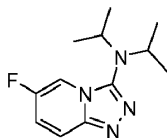


20 **a. 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-N,N-di(propan-2-il)hidrazinacarboxamida (Intermedio 103a)**



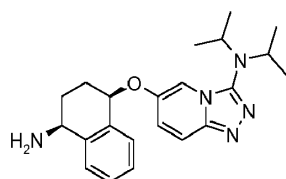
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2010022076; 200 mg, 1,57 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió trietilamina (328 µl, 2,35 mmol) seguido de cloruro de N,N-diisopropilcarbamoilo (282 mg, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h, después se vertió en agua y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (200 mg, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,30 (12H, d, J = 6,8 Hz), 3,80-4,03 (2H, m), 6,17 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,67-6,81 (1H, m), 7,24-7,36-(1H, m), 8,02 (1H, d, J = 3,0 Hz).

30 **b. (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-diisopropil-amina (Intermedio 103b)**



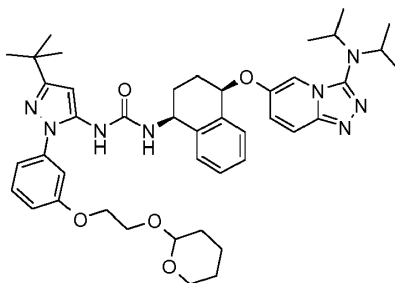
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 103a usando procedimientos análogos a los descritos en Intermedio 99c. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,09 (12H, d, J = 6,5 Hz), 3,60-3,79 (2H, m), 7,11-7,24 (1H, m), 7,44-7,62 (1H, m), 7,98-8,05 (1H, m).

35 **c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-diisopropil-amina (Intermedio 103c)**



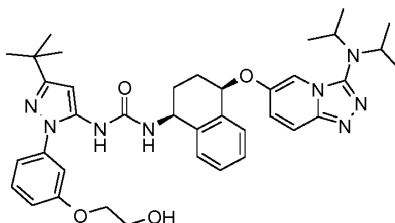
A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 136 mg, 3,39 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el Intermedio A (138 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a TA. Se añadió una solución del Intermedio 103b (200 mg, 0,85 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (220 mg, 68 %). CLEM (Método 4): Tr 2,07 min, m/z 380 [MH⁺].

- 10 **d. 1-(5-tert-Butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 103d)**



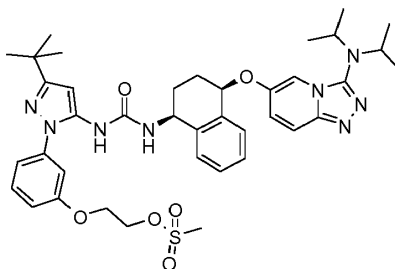
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 103c y el Intermedio 95c usando procedimientos análogos a los descritos en Intermedio 95d. CLEM (Método 4): Tr 3,92 min, m/z 765 [MH⁺].

- 15 **e. 1-(5-tert-Butil-2-{3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 103e)**



A una solución del Intermedio 103d (100 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (65 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (97 mg, 99 %). CLEM (Método 2): Tr 3,39 min, m/z 681 [MH⁺].

- 20 **f. 2-[3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 103f)**



A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 103e (97 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (58 µl, 0,32 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (22 µl, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó

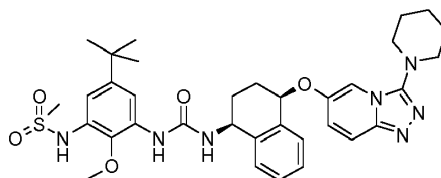
durante 2 h y después se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (130 mg, cuantitativo). CLEM (Método 1): Tr 3,69 min, m/z 759 [MH⁺].

g. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 103)

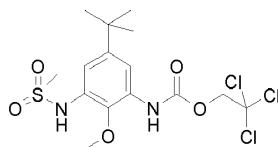
A una solución del Intermedio 103f (130 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 520 µl, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de HPLC (columna C18 X-select, gradiente de MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título (37 mg, 40 %). CLEM (Método 5): Tr 3,70 min, m/z 708 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,05 (12H, dd, J = 6,4, 1,8 Hz), 1,33 (9H, s), 21,89-2,30 (4H, m), 2,43 (6H, s), 2,91 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,62-3,74 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,88-4,97 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19-7,34 (5H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 104

N-(5-terc-Butil-2-metoxi-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-fenil)-metanosulfonamida



a. 2,2,2-tricloro-etil éster ácido (5-terc-butil-3-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-carbámico (Intermedio 104a)



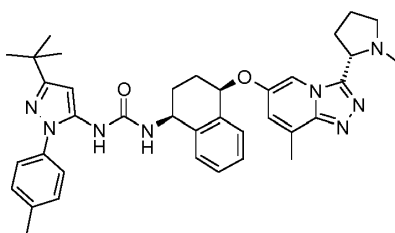
Se añadió NaOH (199 mg, 4,97 mmol) a una solución enfriada en un baño de hielo de N-[3-amino-5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-metanosulfonamida (Para un procedimiento de referencia véase por ejemplo WO2010026096; 500 mg, 1,84 mmol). El baño de hielo se retiró y se produjo la disolución completa de reactivos. Se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetil (380 µl, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-60 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (620 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 1): Tr 3,98 min, m/z 445, 447, 449 [MH⁺].

b. N-(5-terc-Butil-2-metoxi-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-fenil)-metanosulfonamida (Ejemplo 104)

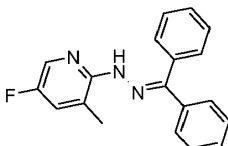
Una mezcla del Intermedio 3c (50 mg, 0,14 mmol), el Intermedio 104a (62 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (48 µl, 0,27 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h y después a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-8 % en DCM y después por HPLC (columna C18 X-select, gradiente de MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título (19 mg, 21 %). CLEM (Método 5): Tr 4,47 min, m/z 662 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,69-1,78 (4H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 1,98-2,24 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,15 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,69 (3H, s), 4,87-4,96 (1H, m), 5,59 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 6,7 Hz), 7,35-7,45 (4H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 105

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

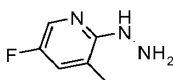


a. N-Benzhidrilideno-N'-(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazina (Intermedio 105a)



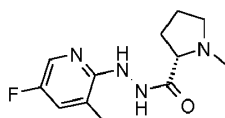
5 Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-3-metil-piridina (190 mg, 1,0 mmol), benzhidrilideno-hidrazina (216 mg, 1,1 mmol),
 ácido fenilborónico (5 % en moles, 6 mg) y *tert*-butóxido potásico (157 mg, 1,4 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se
 desgasificó con una corriente de argón, se trató con Pd(OAc)₂ (2 % en moles, 5 mg) y (1,1'-binaftaleno-2,2'-
 diil)bis(difenilfosfina) racémica (2 % en moles, 12 mg) y se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la
 10 mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de una solución saturada acuosa de NaHCO₃.
 La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice,
 usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM seguido de DCM al 100 %, proporcionando el compuesto del título
 (196 mg, 64 %). CLEM (Método 4): Tr 3,44 min, m/z 306 [MH⁺].

b. (5-Fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazina (Intermedio 105b)



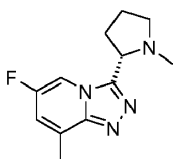
15 Una solución del Intermedio 105a (194 mg, 0,635 mmol) en tolueno (13 ml) se trató con HCl (37 %, 3,5 ml) y se
 calentó a 110 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con
 tolueno (x 3). La fase acuosa se enfrió a 0 °C, se neutralizó con NaOH 5 N y se extrajo con DCM (x 3). Las fases
 orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título
 (78 mg, 86 %) en forma de un sólido de color plata/verde. CLEM (Método 4): Tr 0,29 min, m/z 142 [MH⁺].

c. N'-(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 105c)



20 Una solución del Intermedio 105b (76 mg, 0,537 mmol), ácido (S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (55 mg, 0,72 mmol) y
 HOBT (8 mg, 0,72 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se trató con EDC (138 mg, 0,717 mmol) y se agitó a TA en una
 atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase
 orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un
 25 gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (76 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃): 1,74-2,05 (3H, m), 2,15-2,33 (4H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m),
 6,70 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,52 (1H, s a).

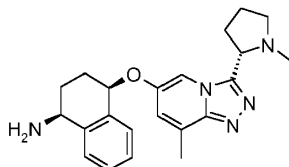
d. 6-Fluoro-8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 105d)



30 Se añadió en porciones hexacloroetano (141 mg, 0,587 mmol) a TA a una mezcla agitada del Intermedio 105c
 (74 mg, 0,293 mmol), trietilamina (166 µl, 1,17 mmol) y trifenilfosfina (154 mg, 0,587 mmol) en THF (5 ml). La mezcla
 de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el
 residuo resultante se purificó por cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH al 10 % en DCM y el producto se
 35 eluyó con (NH₃ 2 M en MeOH) al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y
 el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM,

proporcionando el compuesto del título (59 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,88-2,12 (3H, m), 2,15-2,53 (5H, m), 2,69 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,01-4,15 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, s).

5 **e. (1S,4R)-4-[8-Metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 105e)**



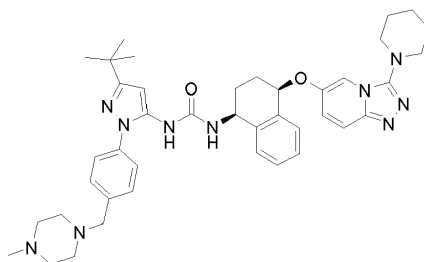
10 Una mezcla del Intermedio A (44 mg, 0,267 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 29 mg, 0,729 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agitó a TA durante 20 min en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución del Intermedio 105d (57 mg, 0,243 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y la agitación a 60 °C se continuó durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cartucho SCX lavando el cartucho con MeOH al 10 % en DCM y eluyendo el producto con (NH₃ 2 M en MeOH) al 10 % en DCM y después por FCC sobre sílice, usando MeOH al 10 % en DCM seguido de [NH₃ 2 M en MeOH] al 10 % en DCM, dando el compuesto del título (53 mg, 58 %). CLEM (Método 1): Tr 0,38, 1,54 min, m/z 378 [MH⁺].

15 **f. 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 105)**

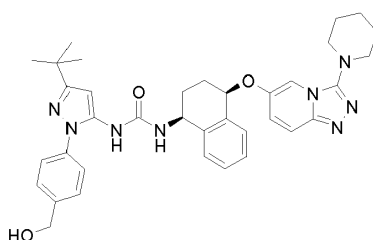
20 Una mezcla del Intermedio 105e (53 mg, 0,14 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 67 mg, 0,168 mmol) y DIPEA (49 µl, 0,28 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 100 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano seguido de [NH₃ 2 M en MeOH] al 10 % en EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC (columna C18 Phenomenex Gemini, gradiente de MeCN al 5-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), proporcionando el compuesto del título (52 mg, 74 %). CLEM (Método 5): Tr 3,76 min, m/z 633 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,75-2,30 (13H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,19 (1H, s a), 4,72-4,83 (1H, m), 5,30-5,38 (1H, m), 6,28 (1H, s), 7,03-7,11 (2H, m), 7,20-7,36 (8H, m), 8,00 (1H, s), 8,11 (1H, s).

25 **Ejemplo 106**

30 **1-{5-terc-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**



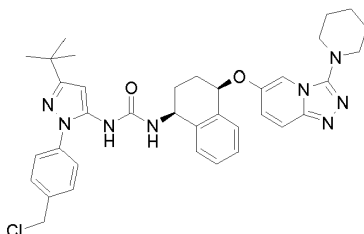
35 **a. 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 106a)**



Una mezcla del Intermedio 3c (100 mg, 0,28 mmol), el Intermedio 33a (116 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (96 µl,

0,55 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (156 mg, 88 %). CLEM (Método 4): Tr 3,07 min, m/z 635 [MH⁺].

b. 1-[5-terc-Butil-2-(4-clorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 106b)

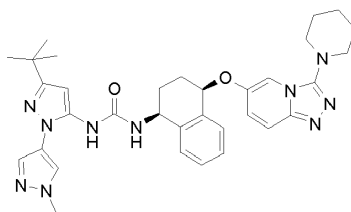


A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 106a (150 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (107 µl, 0,61 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (29 µl, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después del calentamiento a TA, se añadió una cantidad adicional de DIPEA (65 µl) y cloruro de metanosulfonilo (30 µl) y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (Cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,59 min, m/z 653 [MH⁺].

c. 1-[5-terc-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 106)

A una solución del Intermedio 106b (0,25 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió DIPEA (130 µl, 0,75 mmol) seguido de N-metilpiperazina (83 µl, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de HPLC (columna C 18 X-select, gradiente de MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %), dando el compuesto del título (13 mg, 7 %). CLEM (Método 5): Tr 3,44 min, m/z 717 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,68-1,77 (4H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,98-2,19 (5H, m), 2,22-2,46 (8H, m), 3,14 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,49 (2H, s), 4,76-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 107

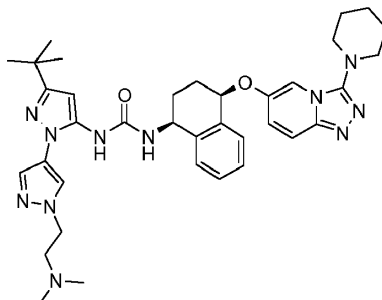
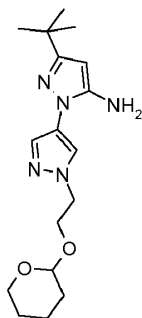


1-(3-terc-Butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Intermedio 3c (100 mg, 0,27 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió DIPEA (90 µl, 0,55 mmol) seguido de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-carbámico (Para un procedimiento de referencia véase por ejemplo US6492529; 109 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h, después se enfrió y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (100 mg, 61 %). CLEM (Método 5): Tr 4,05 min, m/z 609 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,66 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m), 1,81-2,18 (4H, m), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,26 (1H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,98-8,02 (2H, m).

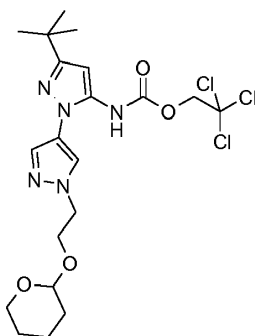
Ejemplo 108

1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-

a)piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**a. 3-terc-Butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-ilamina (Intermedio 108a)**

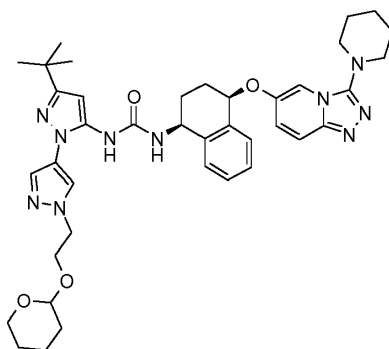
5 A una mezcla de 4-yodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol (Para un procedimiento de referencia véase por ejemplo WO2010139731; 1,54 g, 4,81 mmol), 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (668 mg, 4,81 mmol), yoduro de cobre (I) (45 mg, 0,24 mmol) y K₂CO₃ (1,39 g, 10,1 mmol) se le añadió una solución de tolueno (5 ml), desgasificado previamente usando una corriente de argón. Después, se añadió (R,R)-(-)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (151 µl, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2,5 h en irradiación por microondas. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (1,29 g, 81 %). CLEM (Método 1): Tr 2,31 min, m/z 334 [MH⁺].

15 **b. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {3-terc-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-carbámico (Intermedio 108b)**



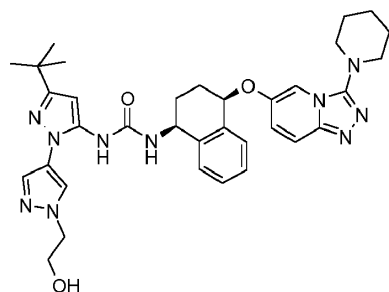
20 A una mezcla del Intermedio 108a (1,29 g, 3,87 mmol) en agua (5 ml) y EtOAc (13 ml) se le añadió NaOH (310 mg, 7,74 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (640 µl, 4,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-75 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (1,24 g, 63 %). CLEM (Método 4): Tr 3,92 min, m/z 508, 510 [MH⁺].

c. 1-{3-terc-Butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-[[1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-6-iloxi)piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 108c)



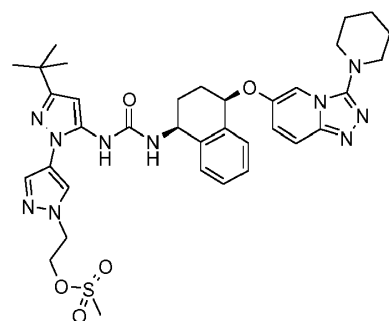
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 3c y el Intermedio 108b usando procedimientos análogos a los descritos en Intermedio 106a. CLEM (Método 4): Tr 3,27 min, m/z 723,5 [MH⁺].

- 5 **d. 1-[3-tert-Butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 108d)**



- 10 A una solución del Intermedio 108c (170 mg, 0,23 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (118 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se añadió una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (105 mg, 72 %). CLEM (Método 1): Tr 2,96 min, m/z 639 [MH⁺].

- e. 2-(3-tert-butyl-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-[1,4']bipirazolil-1'-il)-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 108e)**



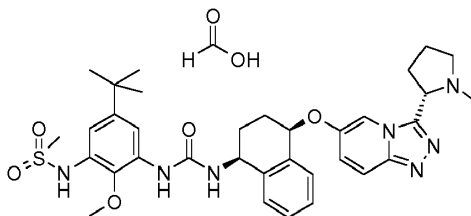
- 15 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 108d (105 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (43 µl, 0,25 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (15 µl, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,09 min, m/z 717 [MH⁺].
- 20

- f. 1-[3-tert-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 108)**

- 25 A una solución del Intermedio 108e (0,20 mmol) en THF (2 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 0,8 ml, 1,6 mmol) y la agitación a TA continuó durante 48 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de

[NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (20 mg, 15 %). CLEM (Método 5): Tr 3,34 min, m/z 666 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-2,13 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,79-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,26 (1H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,26-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Ejemplo 109

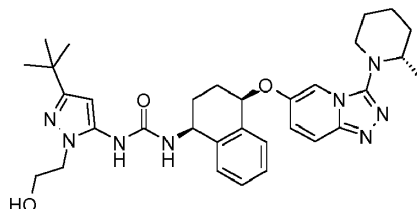


Sal formiato de N-[5-terc-Butil-2-metoxi-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-ureido)-fenil]-metanosulfonamida

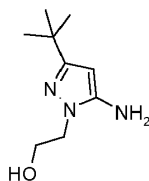
Una mezcla del Intermedio 5c (122 mg, 0,33 mmol), el Intermedio 104a (150 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (87 µl, 0,50 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h y después a 85 °C durante 48 h. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (88 mg, 40 %). CLEM (Método 5): Tr 3,41 min, m/z 662 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,81-2,27 (10H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,99 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,83-4,99 (1H, m), 5,43 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,25-7,44 (7H, m), 7,76 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 110

1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-urea

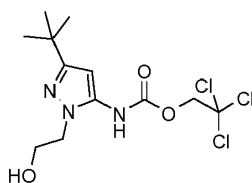


a. 2-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-etanol (Intermedio 110a)



Se añadió 2-hidrazino-etanol (2,98 ml, 44,0 mmol) a una solución agitada de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanitrilo (5,0 g, 40,0 mmol) en EtOH (calidad IMS, 40 ml) a TA seguido de HCl concentrado (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con pentano, dando el compuesto del título (7,4 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método 3): Tr 0,81 min, m/z 184 [MH⁺].

b. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [5-terc-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 110b)



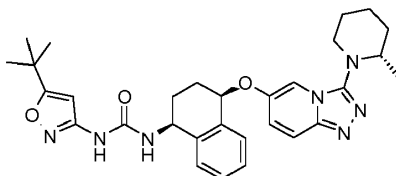
Se añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (3,24 ml, 23,5 mmol) durante 5 min a una solución del

Intermedio 110a (4,11 g, 22,4 mmol) en NaOH (1 M en agua, 33,6 ml, 33,6 mmol) y EtOAc (35 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Se añadió más cantidad de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetil (462 µl) y la agitación a TA continuó durante 16 h. Se añadió más cantidad de NaOH (1 M en agua, 15 ml) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetil (462 µl) y la agitación a TA continuó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en ciclohexano (100 ml) y se dejó en reposo durante 5 días. La suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió por filtración lavando con más cantidad de ciclohexano proporcionando el compuesto del título (3,64 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando una mezcla de EtOAc al 50 % en ciclohexano, después se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío, proporcionando más cantidad del compuesto del título (1,43 g, 18 %) en forma de una goma de color naranja. CLEM (Método 3): Tr 3,72 min, m/z 358 [MH⁺].

c. 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 110)

Una mezcla del Intermedio 110b (143 mg, 0,40 mmol), el Intermedio 81d (1151 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (82 µl, 0,50 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 3-15 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (36 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco vítreo. CLEM (Método 5): Tr 4,02 min, m/z 587 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82-4,91 (1H, m), 5,00 (1H, s a), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,07 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19-8,23 (1H, m).

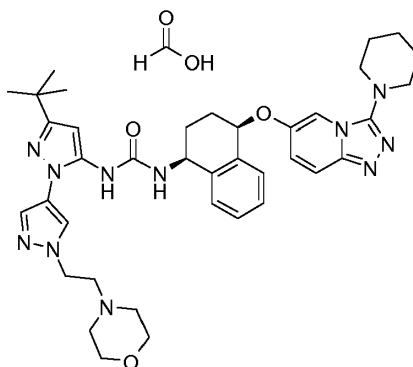
Ejemplo 111



1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 81d y (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbámico 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2006091671) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 110 etapa c. CLEM (Método 5): Tr 4,67 min, m/z 544 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 4,86-4,95 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,40 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,10 Hz), 9,31 (1H, s).

Ejemplo 112

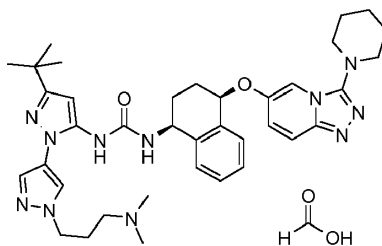


Sal formiato de 1-[3-terc-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

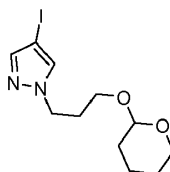
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 108e y morfolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 108. CLEM (Método 5): Tr 3,37 min, m/z 708 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m), 1,79- 2,19 (4H, m), 2,41 (4H, d, J = 4,7 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,25 (1H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 113

Sal formiato de 1-[3-terc-butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[[1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

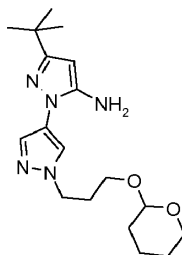


10 a. 4-Yodo-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-pirazol (Intermedio 113a)



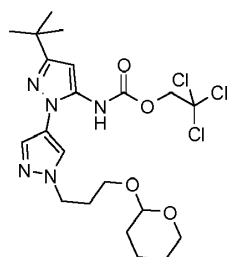
A una mezcla de 4-yodo-1H-pirazol (2,0 g, 10,3 mmol) y Cs₂CO₃ (5,04 g, 15,5 mmol) en MeCN (28 ml) se le añadió 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,84 ml, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-80 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (2,95 g, 81 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 150-1,58 (4H, m), 1,65-1,90 (2H, m), 2,12 (2H, quint., J = 6,4 Hz), 3,35 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,73 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,80-3,88 (1H, m), 4,26 (2H, td, J = 6,9, 1,5 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 4,5, 3,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, s).

20 b. 3-terc-Butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-ilamina (Intermedio 113b)



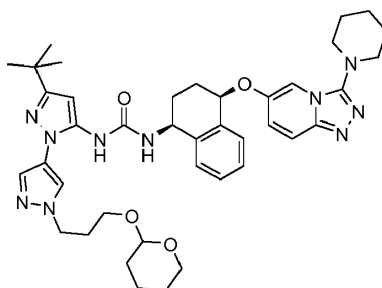
A una mezcla de intermedio 113a (1,50 g, 4,46 mmol), 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (620 mg, 4,46 mmol), yoduro de cobre (I) (42 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (1,29 g, 9,37 mmol) se le añadió una solución de tolueno (4,6 ml), desgasificado previamente usando una corriente de argón. Después, se añadió (R,R)-(-)-N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (141 µl, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2,5 h en irradiación por microondas. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (1,14 g, 73 %). CLEM (Método 4): Tr 2,34 min, m/z 348 [MH⁺].

30 c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {3-terc-Butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-carbámico (Intermedio 113c)



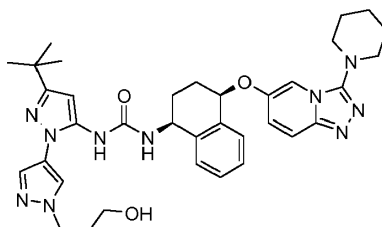
5 A una mezcla agitada del Intermedio 113b (1,14 g, 3,28 mmol) en agua (6 ml) y EtOAc (12 ml) se le añadió NaOH (263 mg, 6,57 mmol). Después de 10 min, se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (543 μ l, 3,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (1,57 g, 91 %). CLEM (Método 4): Tr 3,99 min, m/z 522, 524 [MH^+].

d. 1-{3-terc-Butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 113d)



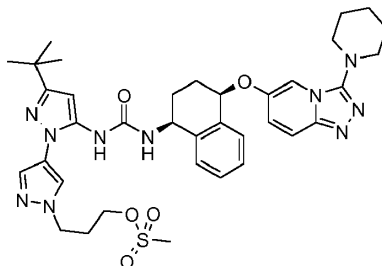
10 El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 3c y el Intermedio 113c usando procedimientos análogos a los descritos en Intermedio 106a. CLEM (Método 4): Tr 3,34 min, m/z 737 [MH^+].

e. 1-{3-terc-Butil-1'-(3-hidroxi-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 113e)



15 A una solución del Intermedio 113d (263 mg, 0,36 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (179 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se añadió una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 3-10 % en DCM, dando el compuesto del título (163 mg, 70 %). CLEM (Método 4): Tr 3,00 min, m/z 653 [MH^+].

f. 3-(3-terc-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-[1,4']bipirazolil-1'-il)-propil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 113f)

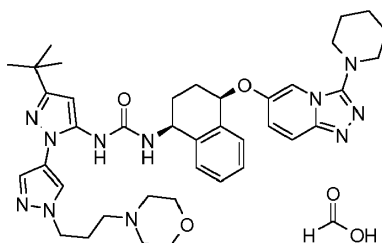


A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 113e (163 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (174 μ l, 1,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (39 μ l, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (Cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,12 min, m/z 731 [MH^+].

g. Sal formiato de 1-[3-terc-butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 113)

A una solución del Intermedio 113f (0,125 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 0,5 ml, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (10 mg, 12 %). CLEM (Método 5): Tr 3,36 min, m/z 680 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-1,95 (4H, m), 1,99-2,07 (4H, m) 2,08 (6H, s), 2,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,09-7,14 (2H, m), 7,22-7,37 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,4H, s a).

Ejemplo 114

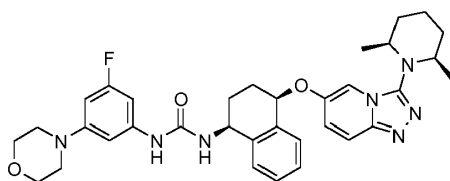


Sal formiato de 1-[3-terc-butil-1'-(3-morfolin-4-il-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

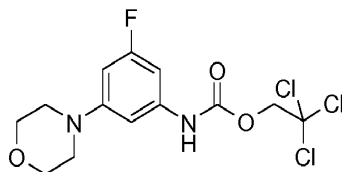
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 113f y morfolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 113. CLEM (Método 5): Tr 3,36 min, m/z 722 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,20 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,72 (4H, m), 1,80-1,96 (4H, m), 1,98-2,10 (4H, m) 2,22 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,24-2,30 (4H, m), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,10-7,15 (2H, m), 7,22-7,36 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,3H, s a).

Ejemplo 115

1-[(1S,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea



a. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (Intermedio 115a)

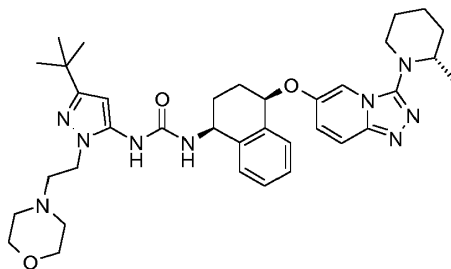


Se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,05 ml, 7,65 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3-fluoro-5-morfolin-4-ilanilina (para un procedimiento de referencia véase el documento EP1102743; 1,0 g, 5,10 mmol) y trietilamina (1,77 ml, 10,2 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,89 g, 99 %) en forma de un aceite transparente. CLEM (Método 3): Tr 3,75 min, m/z 371, 373 [MH^+].

b. **1-[(1S,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea (ejemplo 115)**

El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 96c y el intermedio 115a usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 99. CLEM (Método 5): Tr 4,70 min, m/z 614 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35-1,53 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,03 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,65-3,69 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,80-4,88 (1H, td, J = 8,7, 5,5 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,31 (1H, dt, J = 12,4, 2,0 Hz), 6,68 (1H, s a), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81 (1H, dt, J = 11,3, 1,9 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,8, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,51 (1H, s).

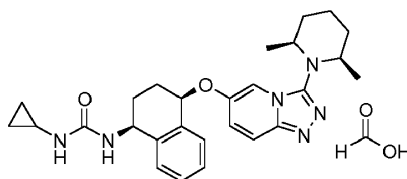
10 **Ejemplo 116**



1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-[(S)-2-metil-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

Una solución del Ejemplo 110 (80 mg, 0,136 mmol), DIPEA (71 µl, 0,409 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (26 µl, 0,34 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a TA durante 90 min. Se añadieron más cantidad de DIPEA (71 µl) y cloruro de metanosulfonilo (26 µl) y la agitación continuó durante 1 h. Se añadieron agua (1 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 ml) y morfolina (36 µl, 0,41 mmol) y se calentó a 75 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (23 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 5): Tr 3,48 min, m/z 656 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,58 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,35-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,87-2,97 (1H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,55 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82-4,92 (1H, m), 5,51-5,57 (1H, m), 6,04 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,27-7,42 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,72 (1H, s), 8,37-8,45 (1H, m).

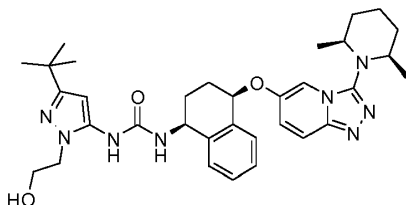
Ejemplo 117



Sal formiato de 1-ciclopropil-3-[(1S,4R)-4-[3-[(2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 96c y ciclopropilcarbamato de 4-nitrofenilo (Para un procedimiento de referencia véase el documento WO2007/72158) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 99. CLEM (Método 5): Tr 4,70 min, m/z 614 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,31-0,35 (2H, m), 0,52-0,60 (8H, m), 1,33-1,56 (3H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 6,8 Hz), 5,47 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (0,6H, s a).

Ejemplo 118

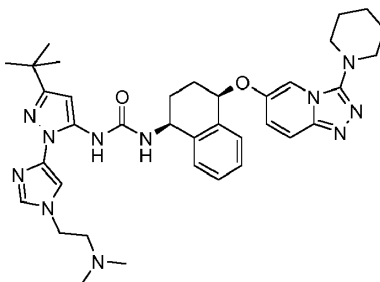


1-[5-tert-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

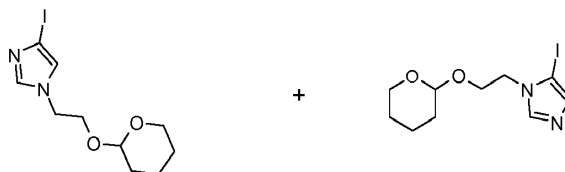
- 5 Una mezcla del Intermedio 96c (160 mg, 0,41 mmol), el Intermedio 110b (142 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (142 μ l, 0,82 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-8 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (86 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco vítreo.
- 10 CLEM (Método 5): Tr 4,32 min, m/z 601 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,17 (9H, s), 1,35-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,09-3,19 (2H, m), 3,62 (2H, s a), 3,90 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 4,92-4,98 (1H, s a), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, s).
- 15

Ejemplo 119

1-[5-tert-Butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

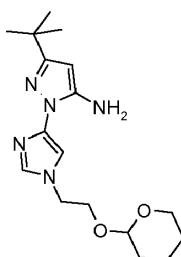


- 20 a. 4-Yodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol y 5-Yodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol (Intermedio 119a)



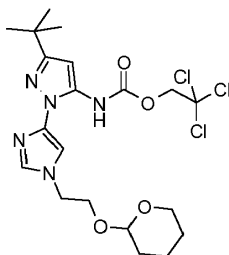
- 25 A una mezcla enfriada con hielo de 4-yodo-1H-imidazol (1,0 g, 5,13 mmol) e hidróxido sódico (226 mg, 5,64 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 2-(2-bromotoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,18 ml, 5,64 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 20-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (1,50 g, 91 %) en forma de una mezcla 2:1 de regioisómeros. CLEM (Método 4): Tr 2,03 min, m/z 323 [MH^+].

b. 5-tert-Butil-2-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 119b)



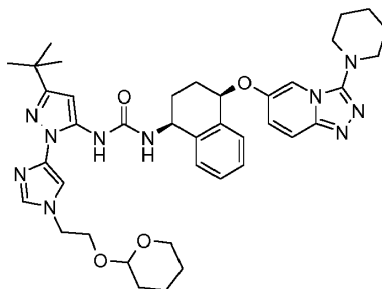
5 A una mezcla del Intermedio 119a (1,50 g, 4,66 mmol), 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (648 mg, 4,66 mmol), yoduro de cobre (I) (44 mg, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (1,35 g, 9,78 mmol) se le añadió una solución de tolueno (10 ml), desgasificado previamente usando una corriente de argón. Después, se añadió (R,R)-(-)-N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (147 μ l, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3 h en irradiación por microondas. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, dando un producto que
10 consiste en el compuesto del título (550 mg) en mezcla con el isómero de 5-yodo-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol sin reaccionar. CLEM (Método 4): Tr 2,32 min, m/z 334 $[MH^+]$.

c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-Butil-2-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 119c)



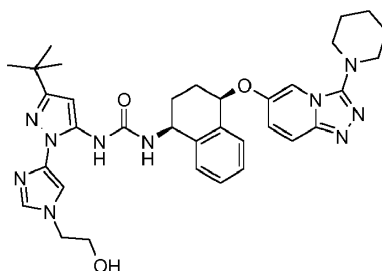
15 A una mezcla del Intermedio 119b (550 mg) en agua (3 ml) y EtOAc (6 ml) se le añadió NaOH (132 mg, 3,30 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (273 μ l, 1,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-80 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (175 mg). CLEM (Método 4): Tr 4,54 min, m/z 508, 510 $[MH^+]$.

20 **d. 1-(5-terc-Butil-2-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 119d)**



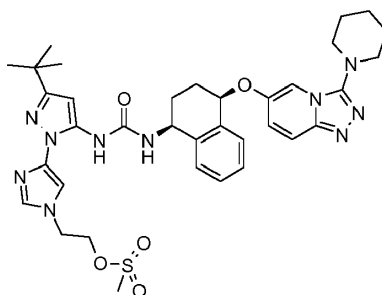
El compuesto del título se preparó partiendo del Intermedio 3c y el Intermedio 119c usando procedimientos análogos a los descritos en Intermedio 106a. CLEM (Método 4): Tr 5,52 min, m/z 723 $[MH^+]$.

25 **e. 1-{5-terc-Butil-2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 119e)**



5 A una solución del intermedio 119d (135 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (94 mg, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se añadió una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 2-10 % en DCM, dando el compuesto del título (65 mg, 53 %). CLEM (Método 4): Tr 2,96 min, m/z 639 [MH⁺].

f. **2-[4-(3-terc-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-pirazol-1-il]-imidazol-1-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 119f)**



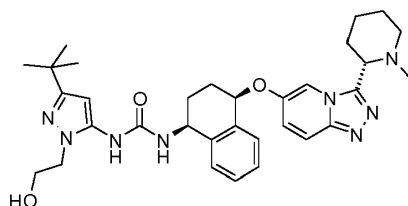
10 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 119e (65 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió DIPEA (71 µl, 0,41 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (16 µl, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,23 min, m/z 717 [MH⁺].

g. **1-{5-terc-Butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 119)**

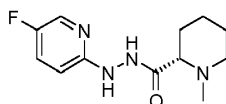
20 A una solución del Intermedio 119f (0,10 mmol) en THF (2 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 0,4 ml, 0,8 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de HPLC (columna XBridge C18, MeCN al 30-98 % en H₂O, NH₄OH al 0,1 %), dando el compuesto del título (12 mg, 18 %). CLEM (Método 5): Tr 3,43 min, m/z 666 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,71 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,95-2,05 (1H, m) 2,13 (6H, s), 2,13-2,16 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,86 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,32 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,63 (1H, s a).

Ejemplo 120

30 **1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**

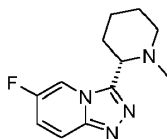


a. **N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-1-Metil-piperidin-2-carboxílico (Intermedio 120a)**



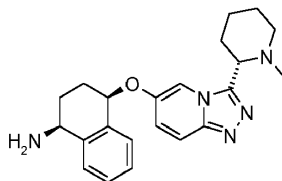
5 A una solución de ácido (S)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (250 mg, 1,74 mmol) y (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (244 mg, 1,92 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron HATU (790 mg, 2,09 mmol) y DIPEA (606 μ l, 3,48 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Después, la reacción se calentó a 45 °C durante 1 h, después se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (272 mg, 62 %). CLEM (Método 4): Tr 0,87 min, m/z 253 $[MH^+]$.

b. 6-Fluoro-3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 120b)



10 Se añadió en porciones hexacloroetano (505 mg, 2,14 mmol) durante 5 min a TA a una mezcla agitada del Intermedio 120a (270 mg, 1,07 mmol), trietilamina (595 μ l, 4,28 mmol) y trifetilfosfina (560 mg, 2,14 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, después se diluyó con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-8 % en EtOAc, dando el compuesto del título (105 mg, 42 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,51 (1H, m), 1,62-1,92 (5H, m), 2,00 (3H, s), 2,20 (1H, td, J = 11,4, 3,7 Hz), 3,06 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J = 10,9, 3,3 Hz), 7,18 (1H, ddd, J = 9,8, 7,6, 2,3 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 9,9, 5,0, 0,7 Hz), 8,75-7,79 (1H, m).

20 **c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-Metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 120c)**



25 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 54 mg, 1,34 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió el Intermedio A (88 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 120b (105 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (77 mg, 45 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,38-1,51 (1H, m), 1,52-1,90 (6H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,04-2,15 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,3, 3,2 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 7,9, 5,1 Hz), 5,23 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9,9, 0,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz).

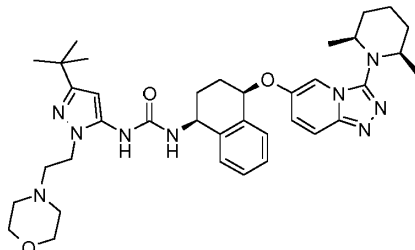
d. 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 120)

35 Una mezcla del Intermedio 120c (35 mg, 0,10 mmol), el Intermedio 110b (54 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (53 μ l, 0,30 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-8 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (4 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco vítreo. CLEM (Método 5): Tr 3,02 min, m/z 586 $[MH^+]$. RMN 1H (400 MHz, d_4 -MeOD): 1,20-1,30 (2H, m), 1,25 (9H, s), 1,40-1,52 (1H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,06-2,20 (3H, m), 2,24 (1H, td, J = 11,7, 3,1 Hz), 2,31-2,38 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 3,81 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 8,1, 6,5 Hz), 5,36 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,12 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,9, 0,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,9 Hz).

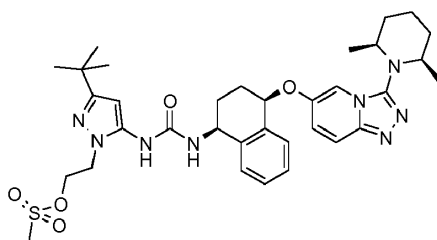
45

Ejemplo 121

1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



- 5 a. **2-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 121a)**



10 A una solución enfrida en un baño de hielo del Ejemplo 118 (43 mg, 0,07 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió DIPEA (49 μ l, 0,18 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (11 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,38 min, m/z 679 [MH^+].

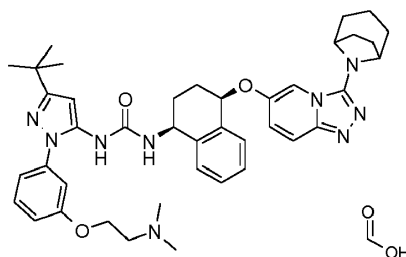
- 15 b. **1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 121)**

20 A una solución del Intermedio 121a (0,07 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (50 μ l, 0,29 mmol) y morfolina (25 μ l, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (19 mg, 39 %). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z 670 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,56 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,16 (9H, s), 1,37-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, s).

25

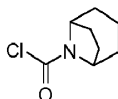
Ejemplo 122

Sal formiato de 1-((1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea



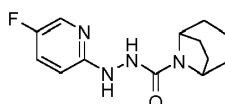
30

- a. **Cloruro de 8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carbonilo (Intermedio 122a)**



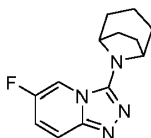
5 A una solución enfriada (10 °C) de 8-aza-biciclo[3,2,1]octano (295 mg, 2,00 mmol) y piridina (486 µl, 6,02 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió en porciones trifosgeno (595 mg, 2,00 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con HCl (acuoso 1 M, 10 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 M acuoso) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (244 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,46-1,70 (4H, m), 1,72-1,92 (5H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 4,39-4,44 (2H, m).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 8-Aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (Intermedio 122b)



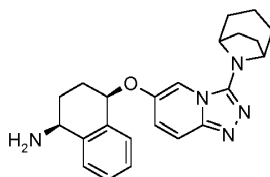
10 A una solución del Intermedio 122a (240 mg, 1,38 mmol) y (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (176 mg, 1,38 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (721 µl, 4,15 mmol) y la reacción se agitó durante 5 días. Después, la reacción se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (170 mg, 47 %). CLEM (Método 3): Tr 2,31 min, m/z 265 [MH⁺].

c. 3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 122c)



20 Se añadió en porciones hexacloroetano (296 mg, 1,25 mmol) durante 5 min a TA a una mezcla agitada del Intermedio 122b (165 mg, 0,62 mmol), trietilamina (350 µl, 2,50 mmol) y trifenilfosfina (327 mg, 1,25 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h y después se calentó a 60 °C durante una noche. La temperatura se aumentó a 70 °C durante 5 días, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se recogió en dioxano, y se trató de nuevo con hexacloroetano (150 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (200 µl, 1,43 mmol) a 115 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (117 mg, 76 %). CLEM (Método 3): Tr 2,88 min, m/z 247 [MH⁺].

d. (1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 122d)



30 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 51 mg, 1,3 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió el Intermedio A (73 mg, 0,45 mmol) seguido de intermedio 122c (110 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de NH₄Cl (acuoso saturado) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (98 mg, 56 %). CLEM (Método 3): Tr 2,26 min, m/z 390 [MH⁺].

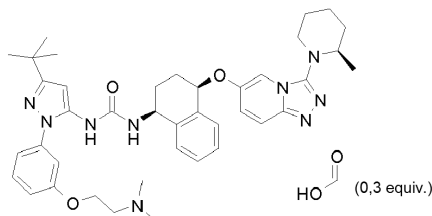
e. Sal formiato de 1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea (Ejemplo 122)

40 El compuesto del título se preparó usando el Intermedio 95c y el Intermedio 122d siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 95. CLEM (Método 5): Tr 3,55 min, m/z 318,5 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,46-1,58 (3H, m), 1,63-1,79 (3H, m), 1,87-2,16 (8H, m), 2,19 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,99 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,81 (1H, m), 5,52 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,05-7,17 (4H, m), 7,25-7,42 (5H, m),

7,56-7,61 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

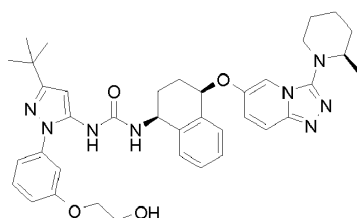
Ejemplo 123

1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial



5

a. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 123a)



10

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-metil piperidina usando procedimientos análogos a los descritos para la preparación del Intermedio 95e. CLEM (Método 3): Tr 3,63 min, m/z 679 [MH⁺].

b. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 123)

15

A una solución del Intermedio 123a (108 mg, 0,159 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,48 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (36,5 mg, 0,318 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron agua (2 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 ml), y después el producto acuoso se extrajo con DCM (4 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color amarillo.

20

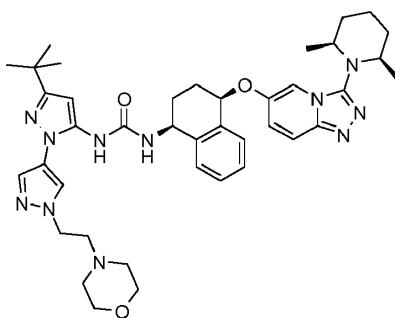
El sólido se disolvió en THF (2 ml), después se añadió dimetilamina (2 M en THF, 1,6 ml, 3,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (1 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g), se lavó con MeOH (20 ml) y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (20 ml); la concentración al vacío dio un sólido de color amarillo vítreo (98 mg). La purificación por MDAP (Método 7) dio un sólido de color amarillo pálido (63 mg). La purificación adicional por HPLC (Gemini C18, MeCN al 15-65 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min, x 2) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,6 mg, 17 %). CLEM (Método 5): Tr 3,62 min, m/z 706,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,88 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,2, 8,1, 4,8 Hz), 3,18 (1H, dt, J = 12,1, 4,3 Hz), 3,26-3,29 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,31 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,09 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,41 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,34 (1H, s), 8,50 (0,3H, s).

25

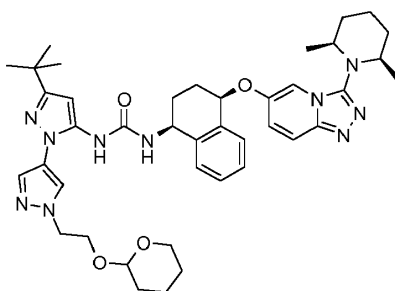
30

Ejemplo 124

Sal formiato de 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

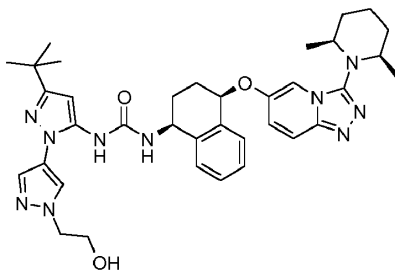


a. **1-[3-tert-Butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 124a)**



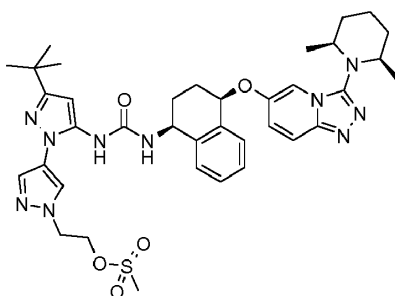
5 Una mezcla del Intermedio 96c (200 mg, 0,51 mmol), el Intermedio 108b (261 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (178 μ l, 1,02 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (364 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco vítreo). CLEM (Método 4): Tr 3,69 min, m/z 751 [MH^+].

b. **1-[3-tert-Butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 124b)**



15 A una solución del Intermedio 124a (239 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3,5 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (160 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 3-10 % en DCM, dando el compuesto del título (174 mg, 82 %). CLEM (Método 4): Tr 3,22 min, m/z 667 [MH^+].

20 c. **2-[3-tert-butyl-5-(3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-[1,4']bipirazolil-1'-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 124c)**

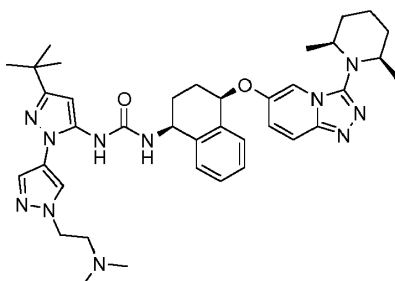


5 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 124b (174 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (182 μ l, 1,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (41 μ l, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,47 min, m/z 746 [MH^+].

d. Sal formiato de 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 124)

10 A una solución del Intermedio 124c (0,13 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadieron DIPEA (90 μ l, 0,52 mmol) y morfolina (45 μ l, 0,52 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (26 mg, 26 %). CLEM (Método 5): Tr 3,70 min, m/z 736 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,08-3,18 (2H, m), 3,49 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,14 (0,6H, s a).

Ejemplo 125

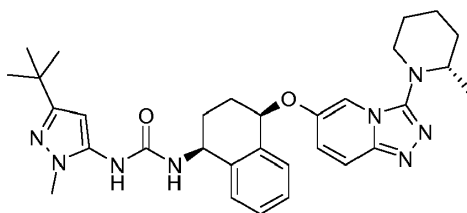


1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

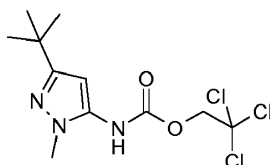
25 A una solución del Intermedio 124c (0,13 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 1,3 ml, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 2-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (26 mg, 29 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 694 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,23 (6H, s a), 2,77 (2H, s a), 3,08-3,18 (2H, m), 4,22 (2H, s a), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 126

1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



a. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 126a)



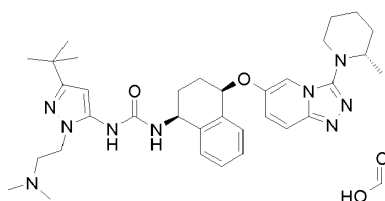
5 Una solución de 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0,5 g, 3,26 mmol) en EtOAc (10 ml) se trató con NaOH acuoso (1 M, 5,87 mmol), seguido de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,54 ml, 3,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color naranja pálido (0,915 g, 86 %). CLEM (Método 3): Tr 3,88 min, m/z 328/330 [MH⁺].

10 b. 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxy]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea (Ejemplo 126)

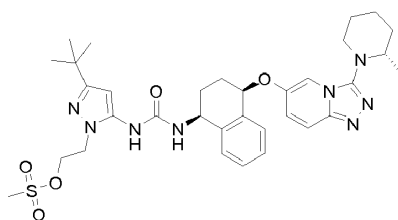
15 Una solución del intermedio 126a (70 mg, 0,21 mmol), el intermedio 81d (80 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (55 µl, 0,32 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se trituró con éter dietílico (1 ml) y el sólido obtenido se purificó por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido vítreo (25 mg, 21 %). CLEM (Método 5): Tr 4,19 min, m/z 557,3 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,20 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 2,03-2,22 (2H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 3,39 (1H, m, oscurecido por agua), 3,57 (3H, s), 4,83-4,91 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,02 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,7, 1,0 Hz), 7,70-7,73(1H, m), 8,28 (1H, s).

20 Ejemplo 127

Sal formiato de 1-[5-terc-butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxy]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



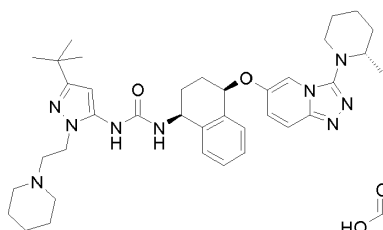
25 a. 2-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxy]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 127a)



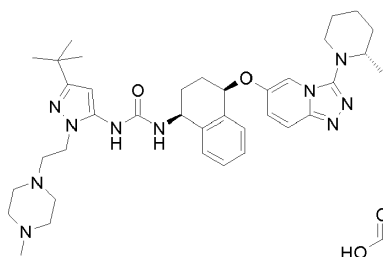
30 A una solución del Ejemplo 110 (176 mg, 0,300 mmol) y DIPEA (0,157 ml, 0,900 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,047 ml, 0,600 mmol) y la solución de color naranja resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron agua (2 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (5 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (199 mg, 100 %). CLEM (Método 3): Tr 3,59 min, m/z 665 [MH⁺].

b. Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Ejemplo 127)

Una solución de color amarillo del Intermedio 127a (0,100 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 1,0 ml, 2,0 mmol) en THF (1 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (15 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (15 ml); la concentración al vacío dejó una película de color amarillo. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (42 mg, 62 %). CLEM (Método 5): Tr 3,43 min, m/z 614,4 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 6,2 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,03 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,3, 2,0 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1,4H, s), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 128**Sal formiato de 1-[5-terc-butyl-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**

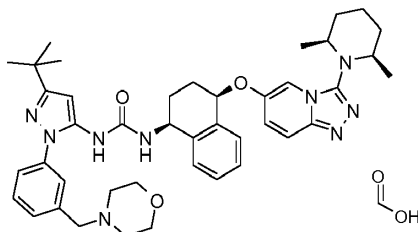
Una solución de color amarillo del Intermedio 127a (0,100 mmol) y piperidina (0,049 ml, 0,50 mmol) en DMF seca (2 ml) se agitó a 75 °C durante 2,5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH (20 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (15 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color amarillo. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (37 mg, 52 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 654,5 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,33-1,38 (2H, m), 1,45-1,55 (6H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,2 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,32 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,16 (1,4H, s), 8,29 (1H, s).

Ejemplo 129**Sal formiato de 1-[5-terc-butyl-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea**

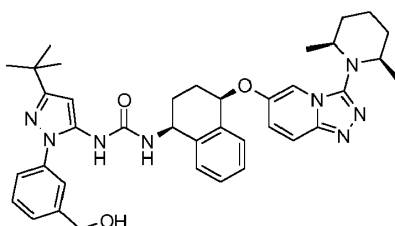
Una solución de color amarillo del Intermedio 127a (0,100 mmol) y N-metil piperazina (0,056 ml, 0,50 mmol) en DMF seca (2 ml) se agitó a 75 °C durante 2,5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (20 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (15 ml); la concentración al vacío dejó un sólido de color naranja. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 17 %). CLEM (Método 5): Tr 3,36 min, m/z 669,5 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,14-2,21 (1H, m), 2,29 (4H, s a), 2,40 (4H, s a), 2,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, s).

Ejemplo 130

Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

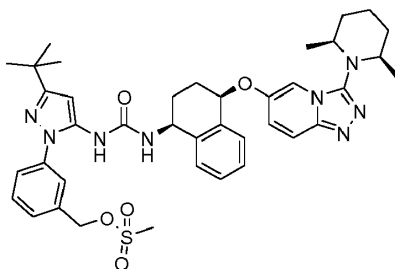


- 5 a. 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 130a)



Una mezcla del Intermedio 96c (150 mg, 0,38 mmol), el Intermedio 29c (161 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (133 μ l, 0,77 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a 80 °C durante 7 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (364 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco vítreo. CLEM (Método 4): Tr 3,50 min, m/z 663 [MH^+].

- 15 b. 3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 130b)



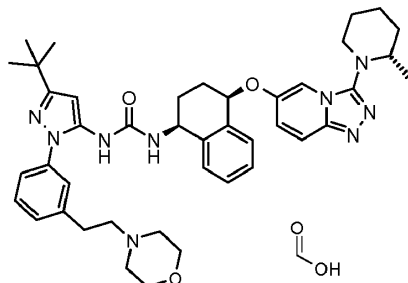
A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 130a (175 mg, 0,26 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió DIPEA (184 μ l, 1,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (41 μ l, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,72 min, m/z 741 [MH^+].

- 25 c. Sal formiato de 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 130)

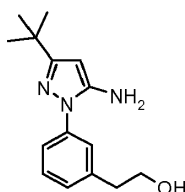
A una solución del Intermedio 130b (0,17 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (122 μ l, 0,70 mmol) y morfolina (62 μ l, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (25 mg, 19 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 732 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,53 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,32 (4H, t, J = 4,1 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,6H, s).

Ejemplo 131

Sal formiato de 1-{5-terc-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

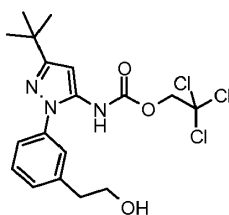


5 **a. 2-[3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il-fenol)-etanol (Intermedio 131a)**



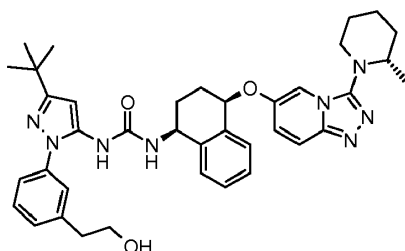
Una mezcla de 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (629 mg, 4,52 mmol), 2-(3-bromofenil)-etanol (1 g, 4,52 mmol), yoduro de cobre (I) (43 mg, 0,23 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (129 mg, 0,90 mmol) y carbonato potásico (1,31 g, 9,50 mmol) en tolueno (8 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con argón (3 x). Después, se trató la mezcla de reacción con irradiación por microondas, a 150 °C durante 3 h y después a 160 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de 10 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-100 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (364 mg, 31 %). CLEM (Método 3): Tr 0,43/2,00/2,24 min, m/z 260 [MH⁺].

15 **b. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-butil-2-[3-(2-(hidroxietil)-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermedio 131b)**



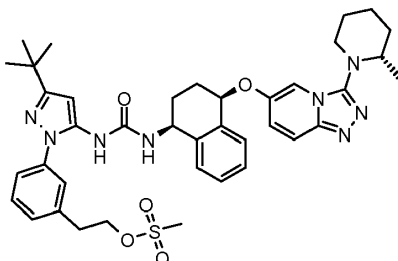
20 Una solución del Intermedio 131a (364 mg, 1,40 mmol) en EtOAc (5 ml) se trató con NaOH acuoso (1 M, 2,53 mmol) seguido de cloroformato de 2,2,2-tricloroetil (231 µl, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-50 % en ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color rojo (516 mg, 85 %). CLEM (Método 3): Tr 4,03 min, m/z 434/436 [MH⁺].

25 **c. 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-(hidroxietil)-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 131c)**



Una mezcla del Intermedio 131b (328 mg, 0,75 mmol), el Intermedio 81d (285 mg, 0,75 mmol) y DIPEA (197 μ l, 1,13 mmol) en dioxano (4,5 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando $[\text{NH}_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (358 mg, 72 %). CLEM (Método 3): Tr 3,67 min, m/z 663 $[\text{MH}^+]$.

d. 2-[3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-fenil]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 131d)

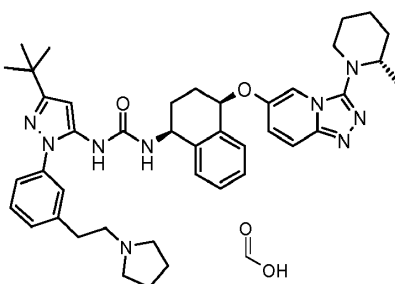


A una solución de color amarillo del Intermedio 131c (358 mg, 0,540 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (0,084 ml, 1,1 mmol) durante 30 segundos, después la solución se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron agua (10 ml) y NaHCO_3 ac. sat. (10 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (10 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. CLEM (Método 3): Tr 3,91 min, m/z 741 $[\text{MH}^+]$.

e. Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 131)

Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y morfolina (25,9 μ l, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 27 %). CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 732,6 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,18 (6H, m solapado), 2,40 (4H, m), 2,53 (m, oscurecido por disolvente), 2,80 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,31 (m, oscurecido por disolvente), 3,54 (4H, m), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,63 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

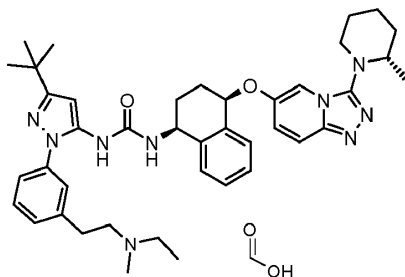
Ejemplo 132



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y pirrolidina (24,8 μ l, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 3,70 min, m/z 716,6 $[\text{MH}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,76-2,18 (6H, m solapado), 2,53 (m, oscurecido por disolvente), 2,72 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,31 (m, oscurecido por disolvente), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,64 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

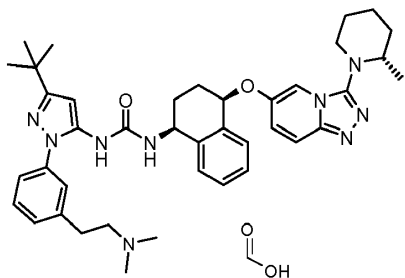
Ejemplo 133



Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-etilmetilamina (25,8 μ l, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 24 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 704,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,17 (6H, m solapado), 2,20 (3H, s), 2,42 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,60 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,31 (m, oscurecido por disolvente), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,43 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, s).

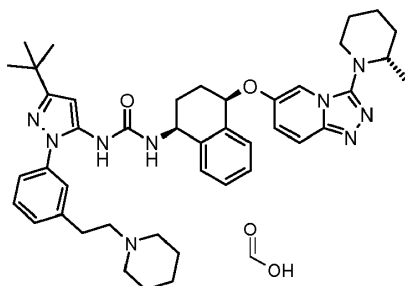
Ejemplo 134



- 15 **Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

- Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y una solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,6 ml, 1,2 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 41 %). CLEM (Método 5): Tr 3,63 min, m/z 690,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,19 (6H, s), 2,53 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 3,31 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, s).

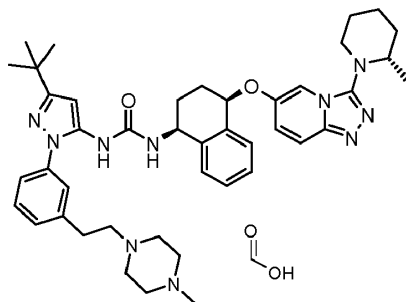
Ejemplo 135



Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y piperidina (30 μ l, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (26 mg, 55 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 730,7 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,31-1,37 (2H, m), 1,43-1,55 (6H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,41 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,52-2,56 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,8, 4,1 Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

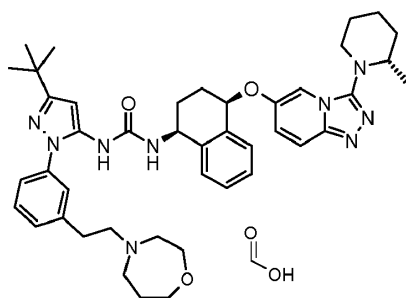
10 Ejemplo 136



Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

15 Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-metilpiperazina (33 μ l, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 33 %). CLEM (Método 5): Tr 3,54 min, m/z 745,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12-2,17 (1H, m), 2,29 (4H, s a), 2,42 (4H, s a), 2,51-2,55 (2H, m), 2,76-2,80 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,1 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

Ejemplo 137

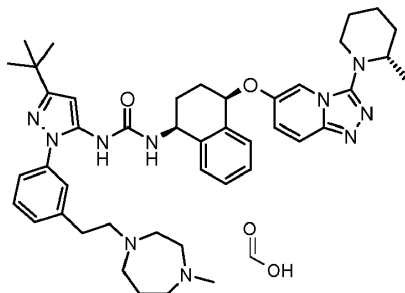


25 Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-[1,4]oxazepan-4-il-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

30 Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y homomorfolina (30,4 mg, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 31 %). CLEM (Método 5): Tr 3,66 min, m/z 746,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,73-1,97 (6H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,66-2,81 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 8,09 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

35

Ejemplo 138

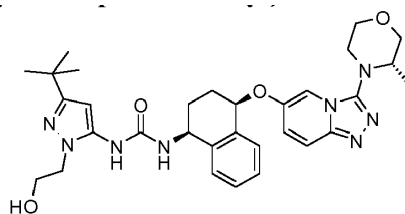


Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

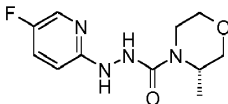
- 5 Una solución del Intermedio 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-metilhomopiperazina (34,3 mg, 0,300 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando un sólido de color blanquecino (22 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C 18, MeCN al 20-60 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min) y la concentración de las fracciones deseadas eliminó el MeCN. El producto acuoso se lavó con DCM (30 ml), después se basificó con una solución ac. de NaOH
- 10 (1 M, 0,5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba, después se añadió HCO₂H (0,01 ml) y la mezcla se concentró al vacío, dejando el compuesto del título en forma de una película transparente que se convirtió en un sólido después de un periodo de reposo (10,6 mg, 23 %). CLEM (Método 5): Tr 3,19 min, m/z 759,7 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,64-1,74 (4H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,58-2,62 (4H, m), 2,69-2,80 (8H, m), 2,91 (1H, ddd, J = 12,4, 9,3, 4,3 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 9,0, 5,7 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).
- 15

Ejemplo 139

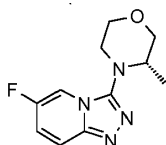
- 20 **1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**



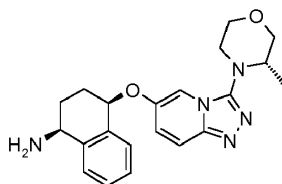
a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido (S)-3-Metil-morfolina-4-carboxílico (Intermedio 139a)



- 25 Se añadió gota a gota piridina (1,60 ml, 19,8 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de trifosgeno (2,94 g, 9,90 mmol) en DCM (20,0 ml). Se añadió (S)-3-metilmorfolina (1,00 ml, 9,90 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas, después se interrumpió mediante la adición gota a gota de HCl (1 M acuoso, 20 ml). La mezcla se extrajo en DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando cloruro de (S)-3-metilmorfolina-carbamoilo (1,25 g, 77 %). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación.
- 30 Se disolvió cloruro de (S)-3-metilmorfolina-carbamoilo (766 mg, 4,33 mmol) en DCM (35,0 ml) y se añadió DIPEA (1,03 ml, 5390 mmol) seguido de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (documento WO2010022076, 500 mg, 3,94 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se inactivó en agua. La mezcla se extrajo en DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (574 mg, 57 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,30 (1H, td, J = 12,5, 3,9 Hz), 3,47-3,74 (4H, m), 3,89-4,03 (2H, m), 6,41 (1H, s a), 6,45 (1H, s a), 6,73 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 9,0, 7,9, 2,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,9 Hz).
- 35

b. 6-Fluoro-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 139b)

5 A una solución enfriada con hielo del Intermedio 139a (574 mg, 2,26 mmol) en THF (23,0 ml) se le añadieron secuencialmente trifetilfosfina (1,18 g, 4,52 mmol), trietilamina (1,26 ml, 9,04 mmol) y hexacloroetano (1,07 g, 4,52 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se calentó a 55 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se concentró al vacío y después se sometió de nuevo a las condiciones de reacción anteriores durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. Después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (154 mg, 29 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,13 (1H, dt, J = 12,2, 3,1 Hz), 3,32 (1H, ddd, J = 12,4, 9,5, 3,2 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 11,1, 8,6 Hz), 3,56-3,68 (1H, m), 3,84 (1H, ddd, J = 12,1, 9,4, 2,7 Hz), 3,92-4,01 (2H, m), 7,16 (1H, ddd, J = 9,9, 7,5, 2,3 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 10,0, 4,8, 0,8 Hz), 7,85 (1H, m).

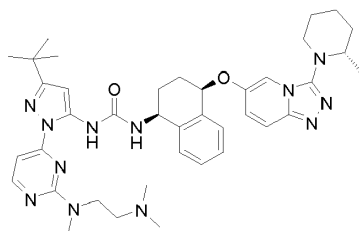
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 139c)

20 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 187 mg, 4,68 mmol) en DMF (6,0 ml) se le añadió el Intermedio A (191 mg, 1,17 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió el Intermedio 139b (276 mg, 1,17 mmol) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, antes de diluirse con metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El residuo se purificó por FCC, usando [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (250 mg, 56 %). CLEM (Método 4): Tr 1,83, m/z 380 [MH⁺].

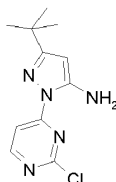
d. 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 139)

30 Una mezcla del Intermedio 139c (125 mg, 0,33 mmol), el Intermedio 110b (115 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (115 µl, 0,66 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (94 mg, 48 %). Una muestra de éste (40,0 mg) se purificó adicionalmente por purificación por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 589 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 3,62 (2H, c, J = 5,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,88-3,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 140**40 1-(5-terc-Butil-2-[[2-(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

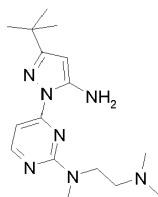


a. 5-terc-Butil-2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 140a)



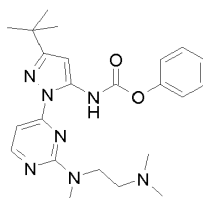
5 Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,7 mmol), 3-(terc-butil)-1H-pirazol-5-amina (1,03 g, 7,4 mmol) y carbonato sódico (1,42 g, 13,4 mmol) en 1,4-dioxano se trató con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (58 mg, 0,10 mmol) seguido de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (31 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasificó y después se calentó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-15 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (0,59 g, 35 %). CLEM (Método 3): Tr 3,97 min, m/z 252,2 [MH⁺].

b. N-[4-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (Intermedio 140b)



15 Una solución del Intermedio 140a (250 mg, 0,99 mmol) y N,N,N'-trimetiletilendiamina (0,32 ml, 2,48 mmol) en IPA (2,5 ml) se calentó a 120 °C durante 10 min en irradiación por microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (0,31 g, cuant.) en forma de un aceite de color dorado que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (Método 3): Tr 2,51 min, m/z 318,3 [MH⁺].

c. Éster fenílico del ácido (5-terc-butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 140c)

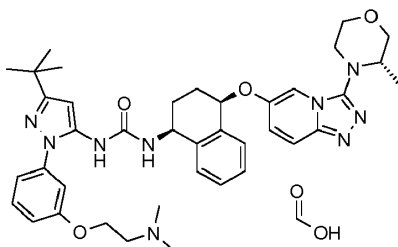


25 Una solución del Intermedio 140b (129 mg, 0,41 mmol) en DCM (4,1 ml) se trató con piridina (0,046 ml, 0,57 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de fenilo (0,066 ml, 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con piridina (0,013 ml, 0,16 mmol), después cloroformiato de fenilo (0,015 ml, 0,12 mmol) y se agitó a TA durante 1,75 h más. Una vez más, la mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con piridina (0,013 ml, 0,16 mmol) después con cloroformiato de fenilo (0,015 ml, 0,12 mmol) y se agitó a TA durante 1,75 h. La mezcla se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío, dando una goma de color amarillo (236 mg). La trituración con éter y la filtración del sólido resultante dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 39 %). CLEM (Método 3): Tr 3,21 min, m/z 438,4 [MH⁺].

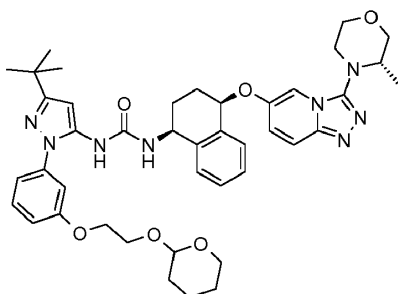
d. 1-(5-terc-Butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-

metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 140)

Una solución del Intermedio 81d (25 mg, 0,066 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) se trató con el Intermedio 140c (32 mg, 0,073 mmol) y DIPEA (0,014 ml, 0,083 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La FCC, usando MeOH al 0-8 % en DCM, dio un vidrio incoloro (27 mg). El vidrio se purificó adicionalmente por HPLC (columna Phenomenex Gemini C18, MeCN al 5-95 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) durante 30 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio incoloro que se disolvió en éter. Un sólido se retiró por precipitación de la solución mediante la adición de ciclohexano. El sólido se retiró por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 17 %). CLEM (Método 5): Tr 4,07 min, m/z 721,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 353K): 0,92 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,29 (9H, s), 1,49-1,58 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,99 (6H, s), 2,00-2,14 (4H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,12-3,19 (5H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,58-3,72 (2H, m), 4,94-5,02 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,70 (1H, s a), 8,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 10,18 (1H, s a).

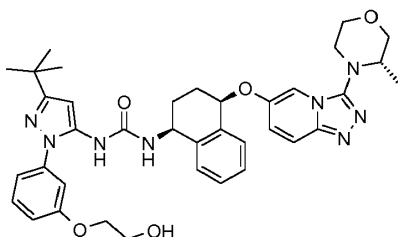
Ejemplo 141**Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

a. **1-(5-terc-Butil-2-[3-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-1(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 141a)**



Una mezcla del Intermedio 139c (125 mg, 0,33 mmol), el Intermedio 39b (177 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (115 μl, 0,66 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (214 mg, 85 %). CLEM (Método 4): Tr 3,65 min, m/z 765 [MH⁺].

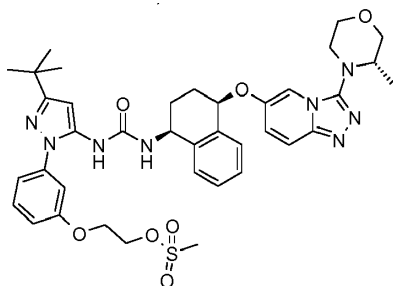
b. **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 141b)**



A una solución del Intermedio 141a (214 mg, 0,28 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (141 mg, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió

en agua y se añadió una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título (132 mg, 69 %). CLEM (Método 4): Tr 3,04 min, m/z 681 [MH⁺].

- 5 **c. 2-[3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi)-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 141c)**



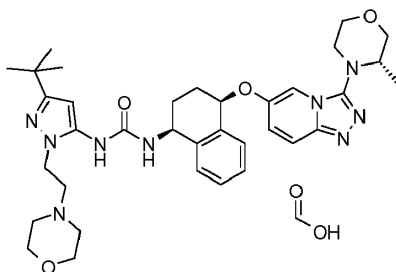
10 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 141b (132 mg, 0,19 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió DIPEA (135 µl, 0,78 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (30 µl, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,30 min, m/z 759 [MH⁺].

- 15 **d. Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 141)**

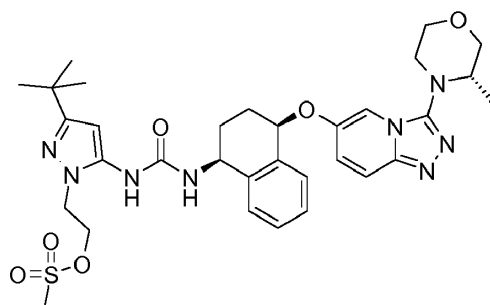
20 A una solución del Intermedio 141c (0,19 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 1,9 ml, 3,8 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (50 mg, 34 %). CLEM (Método 5): Tr 3,33 min, m/z 708 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,78-1,92 (2H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,16 (6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,94 (1H, ddd, J = 12,2, 7,3, 4,7 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 3,3), 3,35-3,43 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,5, 5,9 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,28 (1H, s), 6,90-6,94 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,14-7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, s), 8,12 (1,4H, s).

Ejemplo 142

- 30 **Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**



- a. 2-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 142a)**

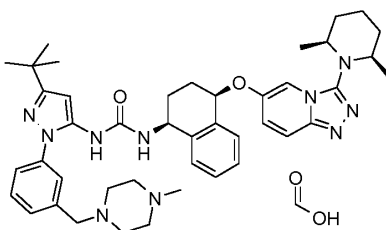


5 A una solución enfriada en un baño de hielo del Ejemplo 139 (54 mg, 0,092 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió DIPEA (65 μ l, 0,37 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (14 μ l, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,04 min, m/z 667 [MH^+].

b. Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 142)

10 A una solución del Intermedio 142a (0,092 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (64 μ l, 0,37 mmol) y morfolina (21 μ l, 0,37 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (21 mg, 34 %). CLEM (Método 5): Tr 3,16 min, m/z 658 [MH^+]. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 3,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,92-3,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,38 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s), 8,16 (0,2H, s).

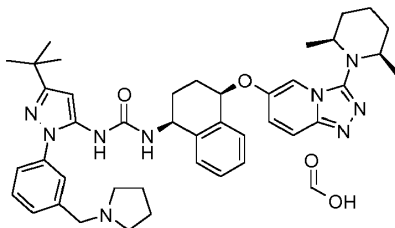
Ejemplo 143



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

25 A una solución del Intermedio 130b (0,25 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió N-metilpiperazina (277 μ l, 2,50 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (37 mg, 19 %). CLEM (Método 5): Tr 3,77 min, m/z 745 [MH^+]. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,26 (4H, s a), 2,34 (4H, s a), 3,08-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,1H, s).

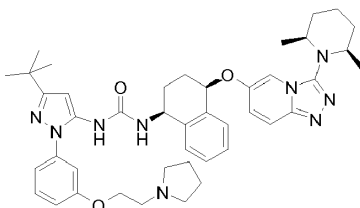
Ejemplo 144



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 A una solución del Intermedio 130b (0,32 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió pirrolidina (530 μ l, 6,4 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (60 mg, 24 %). CLEM (Método 5): Tr 3,79 min, m/z 716 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,60-1,68 (6H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,38-2,44 (4H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,13 (1,2H, s).

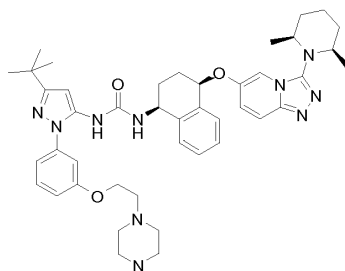
Ejemplo 145



1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 20 Se añadió pirrolidina (36 μ l, 0,43 mmol) a una solución del Intermedio 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-15 % en DCM, y después se trituró con Et₂O, dando el compuesto del título (27 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método 5): Tr 3,87 min, m/z 746,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,23 (9H, s), 1,32-1,54 (3H, m), 1,53-1,78 (7H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,68-2,94 (2H, m), 3,06-3,20 (3H, m), 3,27 (1H, m, oscurecido por agua), 4,03-4,14 (2H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,29 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,7, 2,0 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,84 (1H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 146



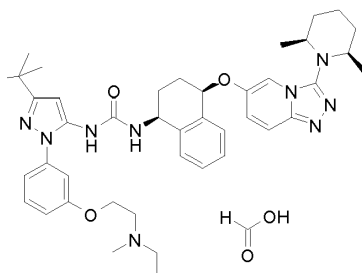
30

1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

Se añadió 1-metilpiperazina (48 μ l, 0,43 mmol) a una solución del Intermedio 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. Se añadió 1-

metilpiperazina (48 μ l, 0,43 mmol) y la reacción continuó durante 24 h más. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-15 % en DCM, y después se trituró con Et₂O, dando el compuesto del título (42 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método 5): Tr 3,76 min, m/z 775,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,60 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,63 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,36-1,62 (3H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,76-1,99 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,14-2,26 (3H, m), 2,34-2,61 (5H, m, oscurecido por disolvente), 2,63-2,74 (3H, m), 3,11-3,24 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 4,1 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,50-5,56 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,93-7,00 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,34 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,87-7,91 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 147

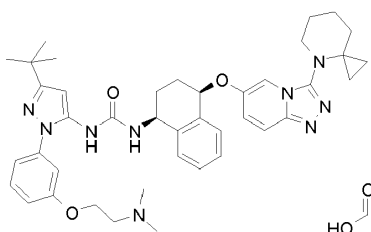


Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

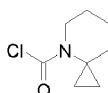
Se añadió *N*-etilmetilamina (37 μ l, 0,43 mmol) a una solución del Intermedio 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. Se añadió *N*-etilmetilamina (37 μ l, 0,43 mmol) y la reacción continuó durante 24 h más. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-15 % en DCM, y después se trituró con Et₂O. La purificación adicional por HPLC (columna Gemini C 18, MeCN al 10-98 % en H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) seguido de evaporación de las fracciones, y la trituración con Et₂O dio el compuesto del título (12 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método 5): Tr 3,85 min, m/z 734,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (9H, m), 1,33-1,57 (3H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,71-1,95 (3H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,06-3,20 (3H, m), 3,21-3,36 (2H, m, oscurecido por disolvente), 4,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 5,48 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,28 (1H, s), 6,88-6,94 (1H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,37 (0,2H, s).

Ejemplo 148

Sal formiato de 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-[3-(2-dimetil-amino)-etoxi]-fenil)-2H-pirazol-3-il)-urea



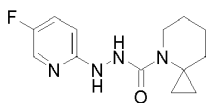
a. Cloruro de 4-Aza-espiro[2,5]octano-4-carbonilo (Intermedio 148a)



A una solución de color amarillo pálido agitada vigorosamente de clorhidrato de 4-azaespiro[2,5]octano (ABCR, 443 mg, 3,00 mmol), piridina (0,36 ml, 4,5 mmol) y DIPEA (0,52 ml, 3,0 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (594 mg, 2,00 mmol) en DCM (5 ml) durante 5 min. La solución de color naranja resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, y a TA durante 66 h. Se añadió una solución ac. de HCl (1 M, 15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto acuoso se extrajo con DCM (4 x 15 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo-pardo (rendimiento del 100 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): relación ~2:1 de rotámeros, 0,71-0,76 (1,33H, m), 0,82 (0,67H, s a), 1,00-1,04 (1,33H, m), 1,09 (0,67H, s a), 1,53-

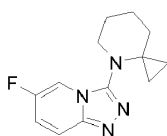
1,59 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 3,61-3,74 (2H, m).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida del ácido 4-aza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico (Intermedio 148b)



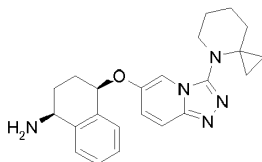
5 Una solución de color rojo de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (477 mg, 3,75 mmol), el Intermedio 148a (3,00 mmol) y DIPEA (0,78 ml, 4,5 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 40 h. A la solución enfriada se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (2 x 10 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 1-5 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (587 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 2,66 min, m/z 265 [MH⁺].

10 **c. 3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermedio 148c)**



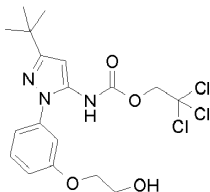
15 A una solución del Intermedio 148b (587 mg, 2,22 mmol), trifenil fosfina (1,17 g, 4,44 mmol) y trietilamina (1,24 ml, 8,88 mmol) en dioxano (25 ml) a TA se le añadió hexacloroetano (1,05 g, 4,44 mmol). La solución opaca resultante se agitó a TA durante 30 min, y a reflujo durante 16 h. La solución enfriada se filtró, y la torta de filtro se lavó con THF (5 ml). Los productos orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dejó un aceite de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, MeOH al 1,5-4,5 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (82 %). CLEM (Método 3): Tr 2,92 min, m/z 247 [MH⁺].

20 **d. (1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 148d)**



25 A una solución de color pardo opaca del Intermedio A (371 mg, 2,28 mmol) en DMF seca (5 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 273 mg, 6,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. (CARE: desprendimiento de gas). Se añadió una solución del Intermedio 148c (448 mg, 1,82 mmol) en DMF seca (5 ml) y la solución de color pardo oscuro resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se enfrió a TA, después se añadió agua (0,2 ml) (CARE: desprendimiento de gas) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (10 ml), se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (75 ml); la concentración al vacío dejó una goma de color pardo oscuro. El análisis por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 4-7 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (446 mg, 63 %). CLEM (Método 3): Tr 2,31 min, m/z 390 [MH⁺].

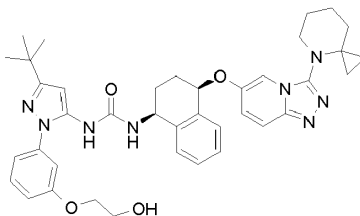
30 **e. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermedio 148e)**



35 Una solución incolora del Intermedio 39b (120 mg, 0,224 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (169 mg, 0,673 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 40 °C durante 90 min. La solución se concentró al vacío, se suspendió en agua (3 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (3 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml), dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco

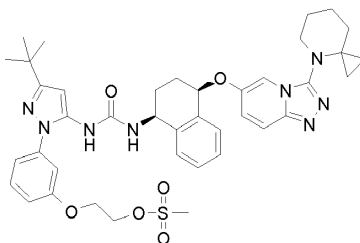
(100 mg, 99 %). CLEM (Método 3): Tr 4,01 min, m/z 450, 452 [MH⁺].

f. 1-{{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-[5-terc-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-urea (Intermedio 148f)



- 5 Una solución de color naranja-pardo del Intermedio 148d (87,2 mg, 0,224 mmol), el Intermedio 148e (100 mg, 0,224 mmol) y DIPEA (0,049 ml, 0,28 mmol) en dioxano seco (3 ml) se agitó a 75 °C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, MeOH al 4-8 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (138 mg, 89 %). CLEM (Método 3): Tr 3,57 min, m/z 691 [MH⁺].

g. 2-[3-[5-(3-{{(1S,4R)-4-[3-(4-aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-3-terc-butil-pirazol-1-il]-fenoxi}-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 148 g)



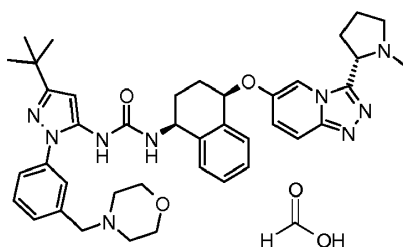
- 15 Una solución de color amarillo-naranja del Intermedio 148f (137 mg, 0,198 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,60 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (45 mg, 0,40 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min, y a TA durante 30 min. Se añadieron DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol) y MsCl (23 mg, 0,20 mmol) y la solución se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron agua (2 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (5 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (100 %). CLEM (Método 3): Tr 3,80 min, m/z 769 [MH⁺].

h. Sal formiato de 1-{{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-[5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-urea. (Ejemplo 148)

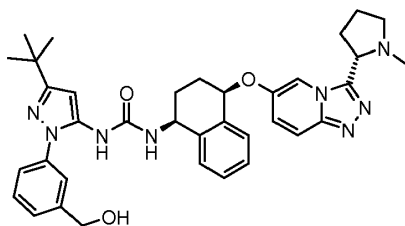
- 25 Una solución de color pardo del Intermedio 148 g (0,099 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 0,99 ml, 1,98 mmol) en THF (1 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 16 h. La solución se decantó y se concentró. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (50 mg, 65 %). CLEM (Método 5): Tr 3,62 min, m/z 718,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,42-0,53 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,53-1,61 (2H, m), 1,74-1,96 (6H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

Ejemplo 149

Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{{(1S,4R)-4-[3-(S)-1-metil-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-urea

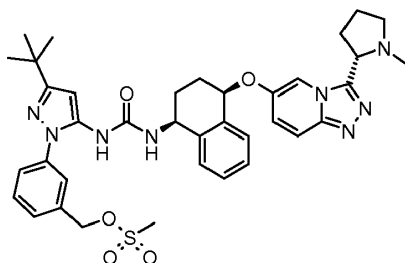


a. **1-[5-terc-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-{1,2,4}triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 149a)**



5 Una solución del Intermedio 5c (1,60 g, 4,40 mmol) y el Intermedio 29c (1,85 g, 4,40 mmol) en dioxano (20 ml) se trató con DIPEA (1,15 ml, 6,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 36 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío y la espuma obtenida se purificó por FCC, usando MeOH al 0-5 % en DCM y después [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-5 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo (0,94 g, 85 %). CLEM (Método 3): Tr 2,76 min, m/z 635 [MH⁺].

10 b. **3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-{1,2,4}triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 149b)**



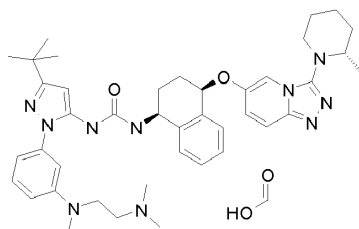
15 Una solución del Intermedio 149a (200 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (164 µl, 0,95 mmol) en DCM (4 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (32 µl, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (208 mg, 92 %). CLEM (Método 3): Tr 3,02 min, m/z 713 [MH⁺].

c. **Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-{1,2,4}triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 149)**

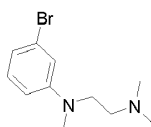
20 Una mezcla del Intermedio 149b (104 mg, 0,15 mmol) y morfolina (64 µl, 0,73 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC prep., usando CH₃CN 5-50 % en agua, se tamponó con ácido fórmico, en una columna Gemini C18, durante 20 min, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 21 %). CLEM (Método 5): Tr 2,66 min, m/z 704,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (3H, s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 3,10-3,17 (1H, m, oscurecido por agua), 3,51 (2H, s, oscurecido por agua), 3,55 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,49 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (0,6H, s a), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

30 **Ejemplo 150**

Sal del ácido 1-(5-terc-Butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-{1,2,4}triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea fórmico

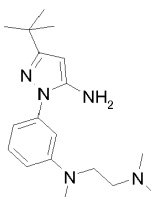


a. **N-(3-Bromo-fenil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (Intermedio 150a)**



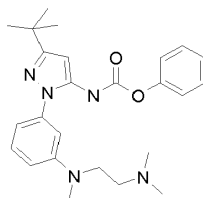
Se formó una solución de N'-(3-bromo-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (400 mg, 1,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se añadió formaldehído (250 μ l, 37 % en agua, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a TA. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (700 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se añadieron más cantidad de formaldehído (250 μ l, 37 % en agua, 3,3 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (700 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ sat. (ac.) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título (200 mg, 47 %). CLEM (Método 3): Tr 2,35 min, m/z 257, 259 [MH⁺].

10 **b. N-[3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenil]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (Intermedio 150b)**



Se formó una solución del Intermedio 150a (200 mg, 0,78 mmol), 3-(terc-butil)-1H-pirazol-5-amina (130 mg, 0,93 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano diamina (22 mg, 0,16 mmol) en tolueno (2 ml). Se añadió carbonato potásico (226 mg, 1,6 mmol) y la mezcla desgasificada por burbujeo de nitrógeno a través de éste. Se añadió yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 h en irradiación por microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título (50 mg, 20 %). CLEM (Método 3): Tr 1,84 min, m/z 316 [MH⁺].

20 **c. Éster fenílico del ácido (5-terc-Butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 150c)**



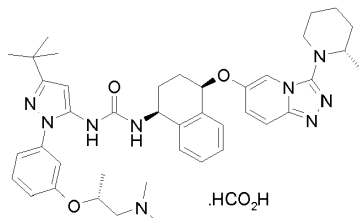
Una solución del Intermedio 150b (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se trató con piridina (26 μ l, 0,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (32 μ l, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron más cantidad de piridina (26 μ l, 0,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (32 μ l, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, dando el compuesto del título (30 mg, 43 %). CLEM (Método 3): Tr 2,97 min, m/z 436 [MH⁺].

30 **d. Sal del ácido 1-(5-terc-Butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea fórmico (Ejemplo 150)**

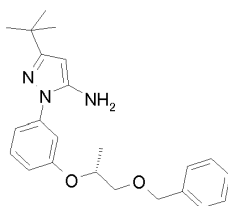
Una solución del Intermedio 81d (26 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con el Intermedio 150c (30 mg, 0,07 mmol) y DIPEA (24 μ l, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando MeOH al 0-20 % en DCM, después por HPLC prep. (columna C 18, MeCN al 10-98 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) durante 20 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio de color amarillo pálido. La trituración con Et₂O dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 40 %). CLEM (Método 5): Tr 3,70 min, m/z 719,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,53 (2H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,77-1,97 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,87-2,92 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,13-3,21 (4H, m), 3,35-3,46 (4H, m), 4,80-4,87 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 6,68-6,72 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,69 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 151

Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-((R)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

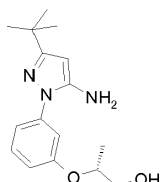


5 a. 2-[3-((R)-2-Benciloxi-1-metil-etoxi)-fenil]-5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 151a)



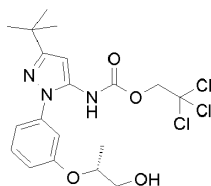
Una mezcla del Intermedio 95a (0,50 g, 2,2 mmol) en THF seco (17 ml) se trató con trifetilfosfina (1,13 g, 4,32 mmol) y (S)-(+)-1-Benciloxi-2-propanol (0,52 ml, 3,24 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 ml, 4,32 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,75 h, la mezcla se trató con agua (0,2 ml) y después se aplicó a un cartucho preconditionado (con MeOH) SCX-2. El cartucho se eluyó con MeOH y después con NH₃ 2 N en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color pardo viscoso. El aceite se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-30 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color dorado (0,37 g, 45 %). CLEM (Método 3): Tr 3,71 min, m/z 380,3 [MH⁺].

15 b. (R)-2-[3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-propan-1-ol (Intermedio 151b)



Una solución del Intermedio 151a (0,37 g, 0,97 mmol) en etanol (calidad IMS, 8 ml) se trató con agua (1 ml) y formiato amónico (0,61 g, 9,7 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y después se añadió Pd al 10 %/C (0,31 g, 0,29 mmol de Pd). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-75 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (0,22 g, 79 %) en forma de una goma de color rosa. CLEM (Método 3): Tr 2,44 min, m/z 290,3 [MH⁺].

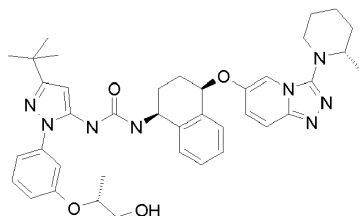
25 c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-Butil-2-[3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermedio 151c)



Una solución del Intermedio 151b (112 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (2,1 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,7 ml, 0,70 mmol) y después cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,056 ml, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla se trató con otra porción de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,015 ml, 0,11 mmol) y se agitó a TA durante 1 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando

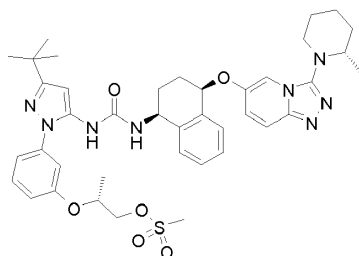
una goma de color rojo pálido (195 mg). La goma se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-40 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de una goma de color dorado pálido (134 mg, 74 %). CLEM (Método 3): Tr 4,15 min, m/z 464,2, 466,2 [MH⁺].

5 **d. 1-{5-terc-Butil-2-[3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 151d)**



10 Una solución del Intermedio 151c (102 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se trató con el Intermedio 81d (75 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,043 ml, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 7,5 h y después a 50 °C durante 64 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La goma se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo (84 mg, 61 %). CLEM (Método 3): Tr 3,75 min, m/z 693,5 [MH⁺].

15 **e. (R)-2-[3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi]-propil urea del ácido metanosulfónico (Intermedio 151e)**



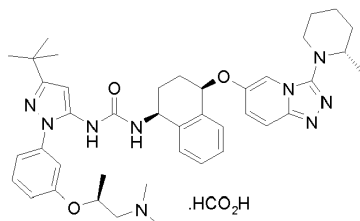
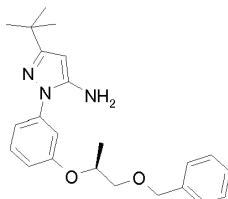
20 Una solución del Intermedio 151d (81 mg, 0,12 mmol) en DCM (2,7 ml) se trató con DIPEA (0,061 ml, 0,35 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,15 mmol). Después de 30 min, la mezcla se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,15 mmol) y después, tras 30 min más, con DIPEA (0,030 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,15 mmol) y después, tras 30 min, se añadieron otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,15 mmol) y DIPEA (0,030 ml, 0,18 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color pardo (92 mg, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 3,97 min, m/z 771,5 [MH⁺].

25 **f. Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-((R)-2-dimetil-amino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 151)**

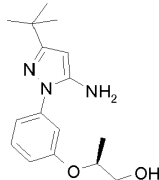
30 Una solución del Intermedio 151e (89 mg, 0,12 mmol) en THF (0,8 ml) se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (1,2 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 42 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando un vidrio de color pardo. El vidrio se purificó por HPLC (columna Phenomenex Gemini C18, MeCN al 5-95 % en H₂O, HCO₂H al 0,1 %) durante 25 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio de color amarillo pálido. El vidrio se trituró con éter, dando un sólido que se retiró por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (16 mg, 19 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 720,5 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,32-2,39 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 152

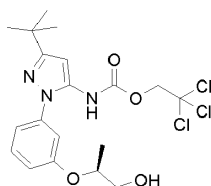
Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-((S)-2-dimetil-amino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-

2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**a. 2-[3-((S)-2-Benciloxi-1-metil-etoxi)-fenil]-5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 152a)**

- 5 Una mezcla del Intermedio 95a (0,50 g, 2,2 mmol) en THF seco (17 ml) se trató con trifetilfosfina (1,13 g, 4,32 mmol) y (R)-(-)-1-benciloxi-2-propanol (0,52 ml, 3,24 mmol) y después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 ml, 4,32 mmol) [la mezcla de reacción se puso muy caliente]. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,75 h, la mezcla se trató con agua (0,2 ml) y después se trató al vacío, dando un aceite de color naranja viscoso. El aceite se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-7 % en DCM. El aceite resultante se purificó adicionalmente por FCC, usando EtOAc al 0-30 % en ciclohexano. El producto se aplicó a un cartucho preacondicionado (con MeOH) SCX-2 y se eluyó con MeOH y después NH₃ 2 N en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color dorado viscoso (0,39 g, 48 %). CLEM (Método 3): Tr 3,77 min, m/z 380,4 [MH⁺].

b. (S)-2-[3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-propan-1-ol (Intermedio 152b)

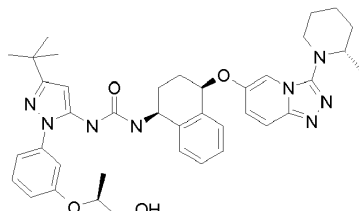
- 15 Una solución del Intermedio 152a (0,39 g, 1,0 mmol) en etanol (calidad IMS, 10 ml) se purgó con N₂ y después se añadió Pd al 10 %/C (0,11 g, 0,1 mmol de Pd). La mezcla se purgó con H₂, después se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 2 h, y después a 50 °C durante 1,5 h y a 45 °C durante 30 min. Se añadió otra porción de Pd/C (0,11 g, 0,1 mmol de Pd) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se purgó con N₂, se trató con agua (2 ml) y después con formiato amónico (0,65 g, 10,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 5. Se añadieron otra porción de formiato amónico (0,65 g, 10,3 mmol) y Pd/C (0,11 g, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-75 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (0,25 g, 83 %) en forma de una goma de color rosa. CLEM (Método 3): Tr 2,44 min, m/z 290,3 [MH⁺].

c. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-Butil-2-[3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 152c)

- 30 Una solución del Intermedio 152b (69 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (1,2 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,4 ml, 0,43 mmol) y después cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,034 ml, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla se trató con otra porción de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,010 ml, 0,07 mmol) y se agitó a TA

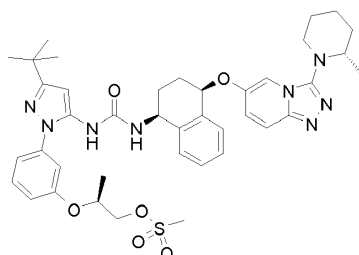
durante 0,75 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, dando una goma de color rojo pálido (121 mg). La goma se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-40 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de una goma de color dorado pálido (62 mg, 56 %). CLEM (Método 3): Tr 4,15 min, m/z 464,2, 466,2 [MH^+].

d. 1-{5-terc-Butil-2-[3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 152d)



Una solución del Intermedio 152c (59 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 ml) se trató con el Intermedio 81d (44 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,025 ml, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6,75 h y después a 50 °C durante 64 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La goma se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo pálido (49 mg, 61 %). CLEM (Método 3): Tr 3,74 min, m/z 693,5 [MH^+].

e. (S)-2-{3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-propil urea del ácido metanosulfónico (Intermedio 152e)



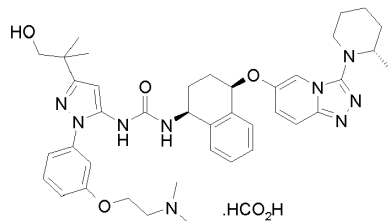
Una solución del Intermedio 152d (46 mg, 0,066 mmol) en DCM (1,5 ml) se trató con DIPEA (0,035 ml, 0,20 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (0,0067 ml, 0,086 mmol). Después de 30 min, la mezcla se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,0067 ml, 0,086 mmol) y después, tras 30 min más, con DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,0067 ml, 0,086 mmol) y después, tras 30 min, se añadieron otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,0067 ml, 0,086 mmol) y DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color pardo (54 mg, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 3,99 min, m/z 771,5 [MH^+].

f. Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-((S)-2-dimetil-amino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 152)

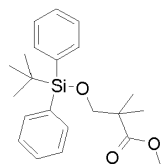
Una solución del Intermedio 152e (51 mg, 0,066 mmol) en THF (0,4 ml) se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (0,66 ml, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 42 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando un vidrio de color pardo. El vidrio se purificó por HPLC (columna Phenomenex Gemini C18, MeCN al 5-95 % en H_2O , HCO_2H al 0,1 %) durante 25 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio de color amarillo pálido. El vidrio se trituroó con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (2,5 mg, 5 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 720,5 [MH^+]. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,32-2,38 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,11 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 153

Sal formiato de 1-[2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

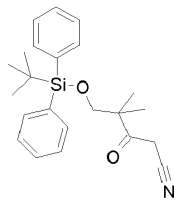


5 a. Éster metílico del ácido 3-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico (Intermedio 153a)



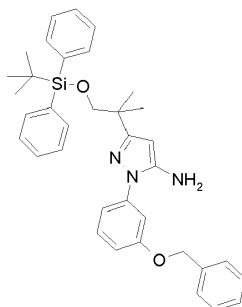
Se enfrió una solución de 2,2-dimetil-3-hidroxi-propionato de metilo (5,0 g, 37,8 mmol) en DMF (75 ml) a 0 °C y se trató con imidazol (3,86 g, 56,7 mmol) y después terc-butil difenilclorosilano (11,8 ml, 45,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 22 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color dorado (15,93 g, cuant.). CLEM (Método 3): Tr 5,32 min, m/z 393,3 [M+Na⁺].

15 b. 5-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (Intermedio 153b)



A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) (2,12 g, 52,9 mmol) en tolueno (65 ml) a reflujo en una atmósfera de N₂ se le añadió durante 55 min una solución del Intermedio 153a (15,93 g, se asumieron 37,8 mmol) y acetonitrilo (2,87 ml, 54,9 mmol) en tolueno (31 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 67 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó lentamente a pH 5 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando éter al 0-50 % en pentano, dando el compuesto del título (3,52 g, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Método 3): Tr 4,94 min, m/z 402,3 [M+Na⁺].

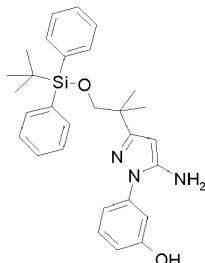
25 c. 2-(3-Benciloxi-fenil)-5-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 153c)



Una solución del Intermedio 153b (1,00 g, 2,63 mmol) en etanol (calidad IMS, 20 ml) se trató con clorhidrato de 3-benciloxifenilhidrazina (0,66 ml, 2,63 mmol) y después DIPEA (0,46 ml, 2,63 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 114 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío, dando un aceite de color naranja

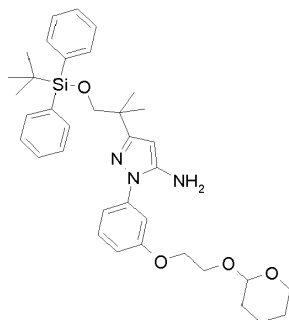
(1,62 g). La goma se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-20 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,21 g, 80 %). CLEM (Método 3): Tr 5,40 min, m/z 576,5 [MH⁺].

d. 3-[5-Amino-3-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-pirazol-1-il]-fenol (Intermedio 153d)



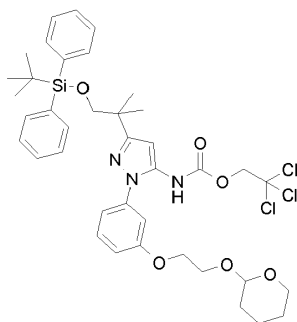
- 5 Una solución del Intermedio 153c (1,21 g, 2,1 mmol) en etanol (calidad IMS, 20 ml) se trató con agua (1 ml) y formiato amónico (1,33 g, 21 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y después se añadió Pd al 10 %/C (0,67 g, 0,63 mmol de Pd). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío.
- 10 El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-40 % en ciclohexano, dando el compuesto del título (0,53 g, 41 % en 2 etapas) en forma de una goma de color dorado. CLEM (Método 3): Tr 4,55 min, m/z 486,5 [MH⁺].

e. 5-[2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-[3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina (Intermedio 153e)



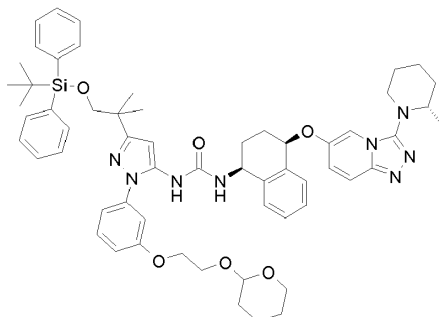
- 15 Una mezcla del Intermedio 153d (0,53 g, 1,09 mmol) en THF seco (8 ml) se trató con trifenilfosfina (0,57 g, 2,18 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol (0,22 ml, 1,64 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,43 ml, 2,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se trató con agua (0,1 ml) y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-30 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un
- 20 aceite de color naranja (0,41 g, 61 %). CLEM (Método 3): Tr 5,25 min, m/z 614,6 [MH⁺].

f. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-[2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-[3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermedio 153f)



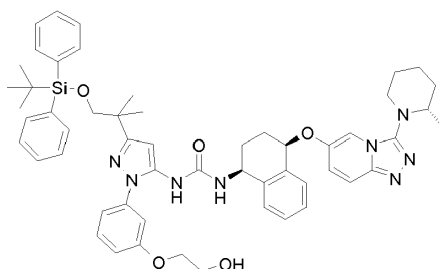
- 25 Una solución del Intermedio 153e (0,41 g, 0,67 mmol) en EtOAc (3,6 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) y después cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,10 ml, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando un aceite de color rojo pálido (0,67 g). El aceite se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-25 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de una goma de color dorado pálido (0,38 g, 72 %). CLEM (Método 3): Tr 5,86 min, m/z 788,3, 790,3 [MH⁺].

g. 1-[3-(1-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)-1-[3-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] urea (Intermedio 153 g)



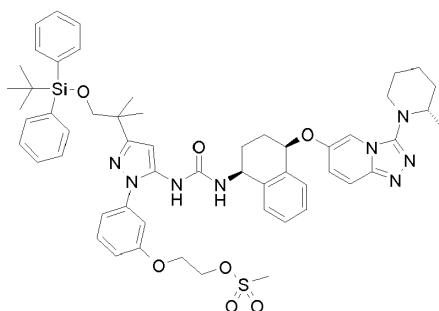
5 Una solución del Intermedio 153f (377 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (4,8 ml) se trató con el Intermedio 81d (164 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (0,095 ml, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min, después a 50 °C durante 64 h y después a 70 °C durante 22 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La goma se purificó por FCC, usando MeOH al 0-7 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color pardo (320 mg, 72 %). CLEM (Método 3): Tr 5,66 min, m/z 1017,7 [MH⁺].

h. 1-[3-(1-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)-1-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (Intermedio 153h)



15 Una solución del Intermedio 153 g (317 mg, 0,31 mmol) en MeOH (3,1 ml) se trató con para-toluenosulfonato de piridinio (235 mg, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 19 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando una espuma de color crema. La espuma se purificó por FCC, usando MeOH al 0-10 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro (217 mg, 75 %). CLEM (Método 3): Tr 5,06 min, m/z 933,7 [MH⁺].

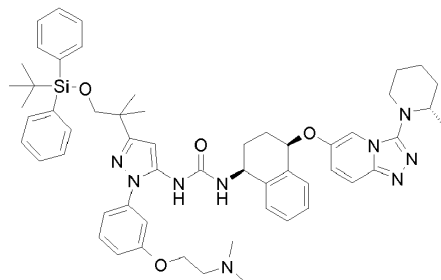
25 i. Metanosulfonato de 2-[3-[3-(1-[[terc-Butil(difenil)silil] oxil]-2-metilpropan-2-il)-5-({[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamoi]amino)-1H-pirazol-1-il]fenoxi]etilo (Intermedio 153i)



30 Una solución del Intermedio 153h (214 mg, 0,23 mmol) en DCM (2,3 ml) se trató con DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y después cloruro de metanosulfonylo (0,037 ml, 0,48 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se

secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando una goma de color naranja. La goma se purificó por FCC, usando MeOH al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de un vidrio de color pardo pálido (134 mg, 58 %). CLEM (Método 3): Tr 5,18 min, m/z 1011,7 [MH^+].

5 j. **1-[3-(1-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)-1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-1H-pirazol-5-il]-3-[(S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (Ejemplo 153j)**



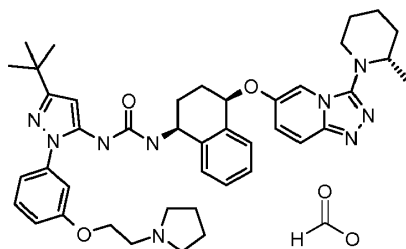
10 Una solución del Intermedio 153i (131 mg, 0,13 mmol) en THF (0,8 ml) se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (1,3 ml, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La goma se purificó por FCC, usando (NH_3 2 N/MeOH) al 0-8 % en DCM, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (93 mg, 75 %). CLEM (Método 3): Tr 3,91 min, m/z 960,6 [MH^+].

15 **Sal formiato de 1-[2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 153)**

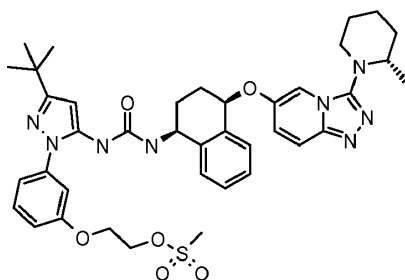
20 Una solución del Intermedio 153j (90 mg, 0,09 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después a 50 °C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando una goma de color pardo. La goma se purificó por FCC, usando [NH_3 2 M en MeOH] al 0-8 % en DCM, y después se purificó adicionalmente por HPLC (columna Phenomenex Gemini C18, MeCN al 5-95 % en H_2O HCO_2H al 0,1 %) durante 25 min, dando un vidrio incoloro. El vidrio se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 16 %). CLEM (Método 5): Tr 3,17 min, m/z 722,6 [MH^+]. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (6H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,24-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

30 **Ejemplo 154**

Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



35 **2-[3-[3-terc-butil-5-(3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 154a)**

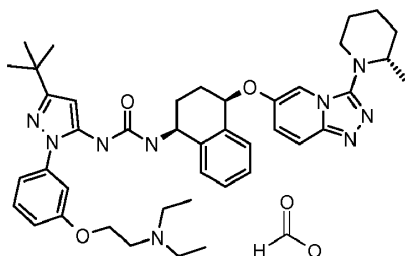


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (81 μ l, 1,05 mmol) a una solución agitada del Intermedio 95e (545 mg, 803 μ mol) y DIPEA (420 μ l, 2,41 mmol) en DCM (20 ml), en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadieron 25 μ l más, 0,32 mmol de cloruro de metano sulfonilo y se continuó agitando la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y las dos capas se agitaron vigorosamente antes de separarse. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio de color naranja (690 mg, >100 %). CLEM (Método 3): Tr 3,89 min, m/z 757 [MH⁺].

10 **Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 154)**

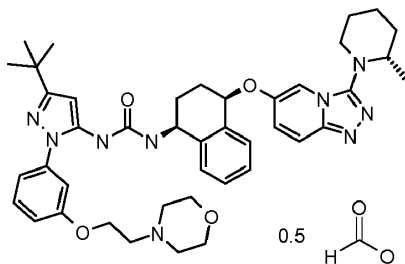
Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y pirrolidina (27 μ l, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (29 mg, 59 %). CLEM (Método 5): Tr 3,72 min, m/z 732,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, oscurecido por disolvente), 2,80 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

20 **Ejemplo 155**



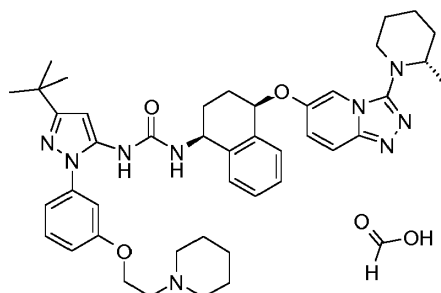
25 **Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y dietilamina (34 μ l, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió más cantidad de dietilamina (102 μ l, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó posteriormente a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 45 %). CLEM (Método 5): Tr 3,74 min, m/z 734,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,89-0,96 (9H, m), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, oscurecido por disolvente), 2,76 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 4,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ejemplo 156

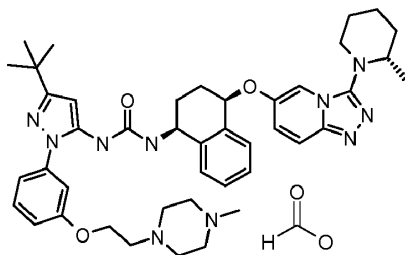
1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial

- 5 Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y morfolina (29 μ l, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió más cantidad de morfolina (29 μ l, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó posteriormente a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, 50 %). CLEM (Método 5): Tr 3,66 min, m/z 748,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 3,53 (4H, t, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,07-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,21 (0,5H, s).

Ejemplo 157

Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 20 Una solución del Intermedio 154a (66 mg, 88 μ mol) y piperidina (44 μ l, 0,45 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 60 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 46 %). CLEM (Método 5): Tr 3,77 min, m/z 746 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,24-1,34 (11H, m), 1,39-1,55 (6H, m), 1,61-2,18 (8H, m), 2,34-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,6 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,5H, s).

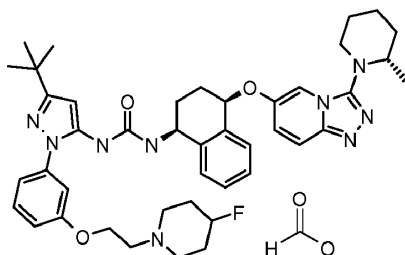
Ejemplo 158

- 30 **Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y 1-metilpiperazina (37 μ l, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se

agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 55 %). CLEM (Método 5): Tr 3,62 min, m/z 761,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 2,00-2,19 (5H, m), 2,21-2,35 (4H, m), 2,36-2,49 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

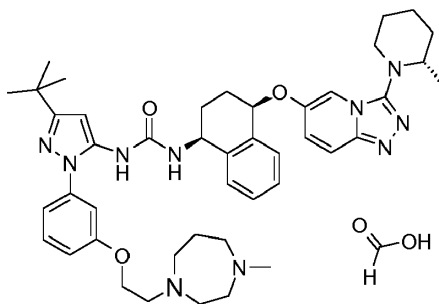
Ejemplo 159



Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

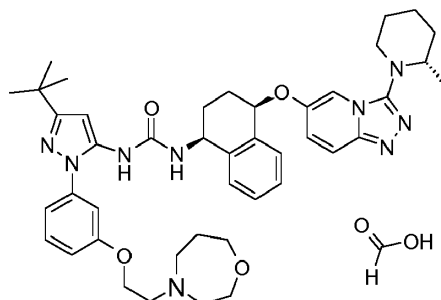
Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió más cantidad de 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó posteriormente a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (24 mg, 47 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 764,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,64 (2H, m), 1,59-1,72 (4H, m), 1,72-1,98 (6H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, completamente oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,51-4,59 (0,5H, m), 4,64-4,71 (0,5H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 160

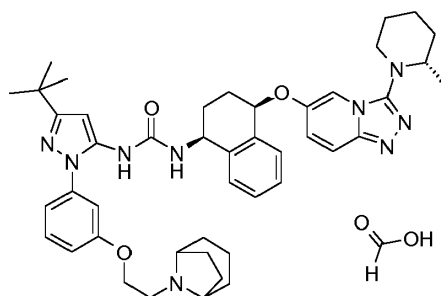


Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

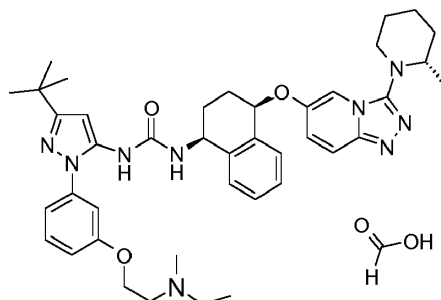
Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,066 mmol) y N-metil homopiperazina (39 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando un sólido de color blanco del compuesto del título (28 mg, 54 %). CLEM (Método 5): Tr 3,28 min, m/z 775 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (4H, m), 1,75-2,18 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,56-2,63 (4H, m), 2,70-2,77 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,20 (2H, s).

Ejemplo 161**Sal formiato de 1-{5-*tert*-Butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

- 5 Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 66 μ mol) y [1,4]oxazepina (70 mg, 0,68 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante 48 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 53 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 762 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,62-2,17 (12H, m), 2,67-2,72 (3H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,88-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m, oscurecido por pico de agua), 3,53-3,58 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,18 (1H, s).

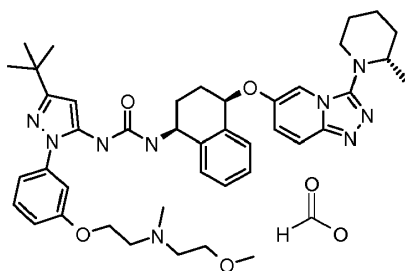
Ejemplo 162**Sal formiato de 1-(2-{3-[2-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-5-*tert*-butil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

- 15 Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 66 μ mol) y 8-aza-biciclo[3,2,1]octano (38 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 62 %). CLEM (Método 5): Tr 3,84 min, m/z 772 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,36 (11H, m), 1,37-1,54 (4H, m), 1,58-1,72 (4H, m), 1,74-2,18 (8H, m), 2,72 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,22-3,36 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,19 (1,6H, s).

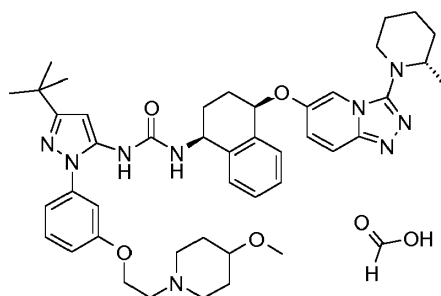
Ejemplo 163**Sal formiato de 1-(5-*tert*-Butil-2-[3-(2-(etil-metil-amino)-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-**

piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 66 μ mol) y N-etilmetilamina (40 mg, 0,68 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante 48 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 50 %). CLEM (Método 5): Tr 3,69 min, m/z 720 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-2,09 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,41 (2H, cuad., J = 7,0 Hz), 2,68 (2H, t, J = 4,7 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m, oscurecido por pico de agua), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,2 Hz), 7,23-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, s).

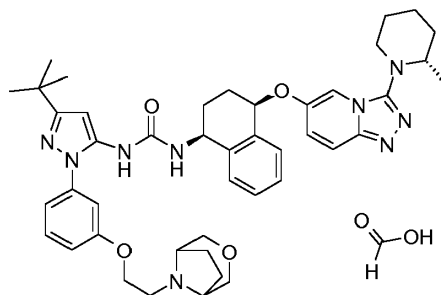
Ejemplo 164**Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-(3-(2-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-etoxi)-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (35 μ l, 0,33 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió más cantidad de N-(2-metoxietil)metilamina (35 μ l, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó posteriormente a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7). El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (24 mg, 48 %). CLEM (Método 5): Tr 3,72 min, m/z 750,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,73-1,98 (4H, m), 1,98-2,22 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,18 (1H, m, oscurecido por agua), 3,19 (3H, s, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 3,38 (2H, t, J = 8,0 Hz, oscurecido por agua), 4,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ejemplo 165**Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-(3-(2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi)-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 0,066 mmol) y 4-metoxipiperidina (39 μ l, 0,34 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando un sólido de color blanco del compuesto del título (31 mg, 60 %). CLEM (Método 5): Tr 3,75 min, m/z 776 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,30-1,42 (2H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 1,61-2,18 (13H, m), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,28-3,34 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,18 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 2,3 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (1,7H, s).

Ejemplo 166

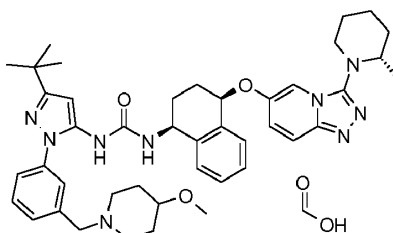


Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

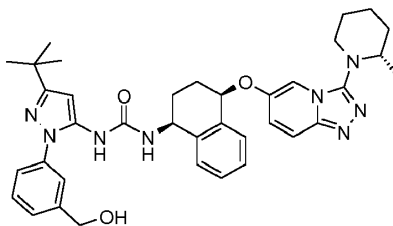
- 5 Una solución del Intermedio 154a (50,5 mg, 66 μ mol) y 3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]octano (76 mg, 0,68 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 °C durante 48 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 46 %). CLEM (Método 5): Tr 3,72 min, m/z 774 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,64-1,71 (4H, m), 1,75-2,17 (8H, m), 2,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (3H, m, oscurecido por pico de agua), 3,49 (2H, d, J = 9,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,78-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 167

- 15 **Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

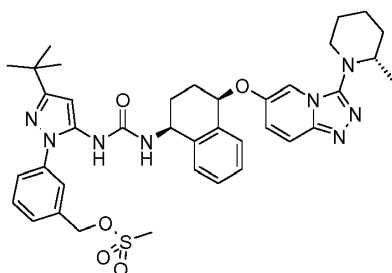


- a. **1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 167a)**



- 20 Una mezcla del Intermedio 81d (319 mg, 0,85 mmol), el Intermedio 29c (335 mg, 0,85 mmol) y DIPEA (294 μ l, 1,69 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (362 mg, 66 %). CLEM (Método 4): Tr 3,29 min, m/z 649 [MH⁺].

- 25 b. **3-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 167b)**

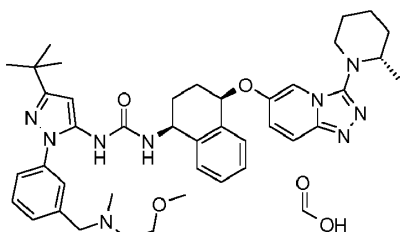


5 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 167a (316 mg, 0,49 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió DIPEA (339 μ l, 1,95 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (76 μ l, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo, se asumieron 0,49 mmol). El producto aislado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,61 min, m/z 727 [MH^+].

c. Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-(S)-2-metil-piperidin-1-il]-1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 167)

10 A una solución del Intermedio 167b (0,19 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (130 μ l, 0,75 mmol) y 4-metoxipiperidina (86 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP
 15 (Método 7), dando el compuesto del título (20 mg, 14 %). CLEM (Método 5): Tr 3,66 min, m/z 746 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,83 (5H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,96-2,12 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,05-3,12 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,30 (4H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,23 (0,3H, s).

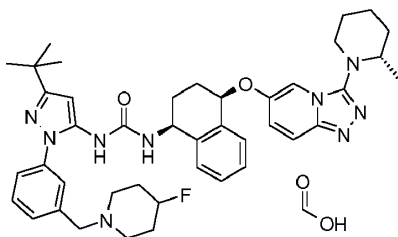
Ejemplo 168



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-(S)-2-metil-piperidin-1-il]-1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

25 A una solución del Intermedio 167b (0,19 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (130 μ l, 0,75 mmol) y *N*-(metoxietil)metilamina (81 μ l, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (20 mg, 14 %). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z
 30 720 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,48 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,72-1,92 (4H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,50 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz),
 35 8,07 (1H, s), 8,28 (0,2H, s).

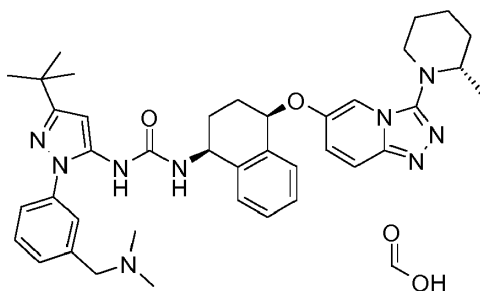
Ejemplo 169



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 A una solución del Intermedio 167b (0,19 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron DIPEA (260 μ l, 1,5 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (104 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (25 mg, 16 %). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 734 $[MH^+]$. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,70 (4H, m), 1,70-1,92 (6H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,60 (1H, dsp, J = 48,9, 3,5 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,10 (1,8H, s).

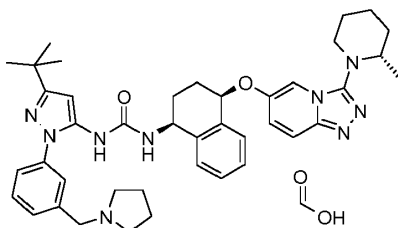
Ejemplo 170



- 20 **Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

- A una solución del Intermedio 167b (0,16 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió una solución de dimetilamina (2 M THF, 1,6 ml, 3,27 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de $[NH_3$ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (20 mg, 16 %). CLEM (Método 5): Tr 3,58 min, m/z 676 $[MH^+]$. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,90 (4H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,39 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,27 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,35-7,41 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,25 (0,3H, s).

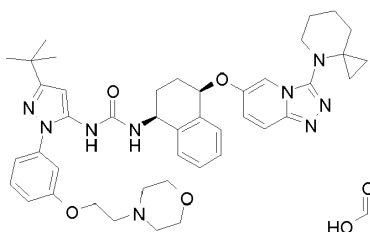
Ejemplo 171



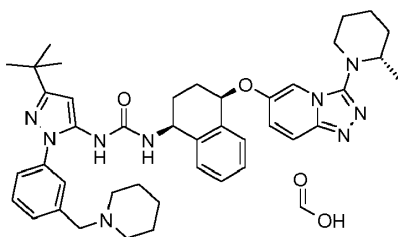
- Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-**

piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

A una solución del Intermedio 167b (0,16 mmol) en THF (2 ml) se le añadió pirrolidina (273 μ l, 3,27 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (26 mg, 22 %). CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 702 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (6H, m), 1,70-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,36-2,42 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,34 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,19 (0,7H, s).

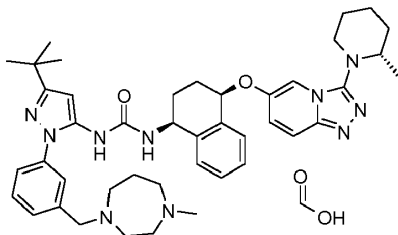
Ejemplo 172**Sal formiato de 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5] oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(5-terc-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea**

Una solución de color pardo del Intermedio 148 g (0,099 mmol) y morfolina (43 mg, 0,50 mmol) en THF (1 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 18 h. La solución se decantó y se concentró. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (44 mg, 54 %). CLEM (Método 5): Tr 3,64 min, m/z 760,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,41-0,54 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,52-1,62 (2H, m), 1,72-1,81 (3H, m), 1,83-1,96 (3H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 3,52 (4H, t, J = 4,58 Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,16 (1,3H, s).

Ejemplo 173**Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

A una solución del Intermedio 167b (0,22 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió piperidina (424 μ l, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (44 mg, 25 %). CLEM (Método 5): Tr 3,69 min, m/z 716 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,28-1,33 (2H, m), 1,38-1,48 (6H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,70-1,92 (4H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,26-2,34 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,06 (1H, s), 8,12 (1,8H, s).

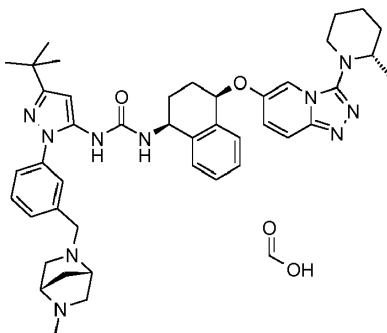
Ejemplo 174



Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-[1,4] diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

5 A una solución del Intermedio 167b (0,22 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió 1-metilhomopiperazina (534 μ l, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (28 mg, 15 %). CLEM (Método 5): Tr 3,27 min, m/z 745 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,68-1,84 (5H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,58-2,66 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,62 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (2,4H, s).

Ejemplo 175

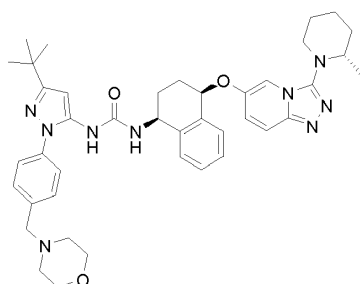


20 **Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-[3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo [2,2,1] hept-2-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

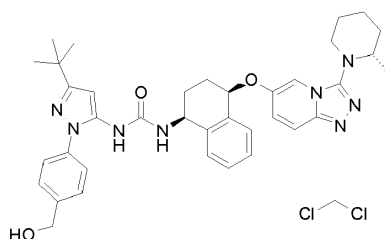
25 A una solución del Intermedio 167b (0,15 mmol) en THF (20 ml) se le añadió (1S,4S)-2-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano (366 mg, 3,3 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH₃ 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, y después se purificó adicionalmente por HPLC (columna C 18 X-select, MeCN al 10-75 % en H₂O, ácido fórmico al 0,1 %), dando el compuesto del título (11 mg, 9 %). CLEM (Método 5): Tr 3,45 min, m/z 743 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,54-1,66 (4H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,46-2,48 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 2,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 2,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,09-3,13 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,25 (0,7H, s).

Ejemplo 176

35 **1-[5-terc-Butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

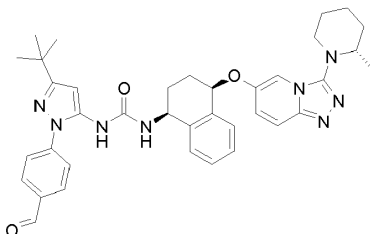


a. Solvato de 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea diclorometano (Intermedio 176a)



5 Una solución de color rojo-pardo del Intermedio 33a (883 mg, 2,10 mmol), el Intermedio 81d (755 mg, 2,00 mmol) y DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) en dioxano seco (20 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h, y a 80 °C durante 5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un aceite de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, MeOH al 4-8 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálida (1,27 g, 87 %). CLEM (Método 3): Tr 3,61 min, m/z 649 [MH⁺].

b. 1-[5-terc-Butil-2-(4-formil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 176b)



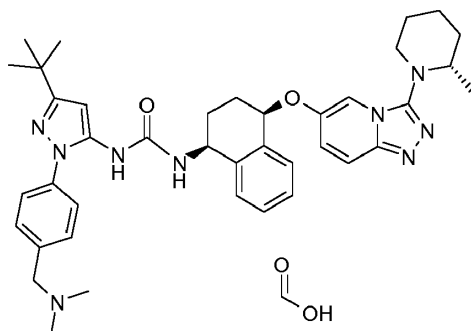
15 A una solución del Intermedio 176a (1,10 g, 1,70 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (791 mg, 1,86 mmol) y la solución de color rojo-pardo resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadieron metabisulfito sódico (920 mg), agua (10 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla se agitó a TA hasta que se detuvo el desprendimiento de gas (15 min). La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja vítreo (1,10 g, 100 %). CLEM (Método 3): Tr 3,91 min, m/z 647 [MH⁺].

c. 1-[5-terc-Butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 176)

25 A una solución del Intermedio 176b (0,10 mmol) y morfolina (17,4 mg, 0,200 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (31,8 mg, 0,15 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color amarillo brillante. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 3,5-4,5 % en DCM) dio una goma de color amarillo brillante (70 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C18, MeCN al 25-75 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min) y la concentración de las fracciones deseadas eliminaron el MeCN. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 x 15 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando un sólido de color naranja vítreo (43,7 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C18, MeCN al 25-50 % en agua, 20 min) y la concentración de las fracciones deseadas eliminaron el MeCN. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 x 5 ml), después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25,4 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 3,61 min, m/z 718,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91

(3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,3 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,0, 3,9 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,29-3,34 (1H, m, oscurecido por señal de agua), 3,50 (2H, s), 3,56 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,37 (4H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,08 (1H, s).

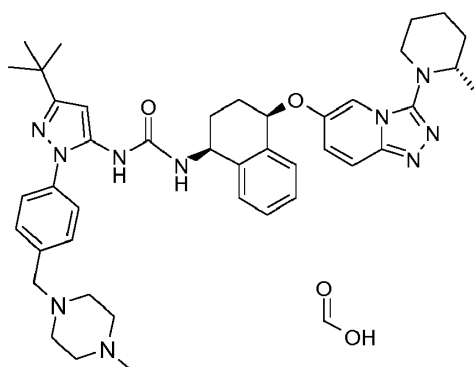
Ejemplo 177



1-[5-tert-Butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial

A una solución de color naranja del Intermedio 176b (0,188 mmol) y una solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,19 ml, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 4-6,5 % en DCM) dio un sólido de color amarillo (88 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C 18, MeCN al 25-50 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min) y la concentración al vacío de las fracciones pertinentes dieron una película de color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (48,4 mg, 36 %). CLEM (Método 3): Tr 2,99 min, m/z 676 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 12,3, 9,1, 3,9), 3,16 (1H, dt, J = 12,3, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m oscurecido por pico de agua), 3,44 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1 H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,7H, s).

Ejemplo 178

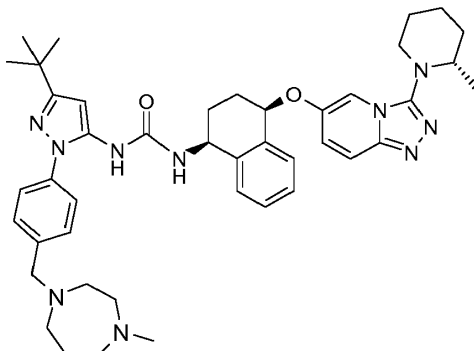


1-[5-tert-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial

A una solución de color naranja del Intermedio 176b (0,188 mmol) y N-metil piperazina (38 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 5-8 % en DCM) dio un sólido de color amarillo (47 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C 18, MeCN al 25-50 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min) y la concentración al vacío de las fracciones pertinentes dieron una película de color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20,6 mg, 14 %). CLEM (Método

3): Tr 2,98 min, m/z 731 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,26-2,45 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m, oscurecido por señal de agua), 3,49 (2H, s), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,17 (0,6H, s).

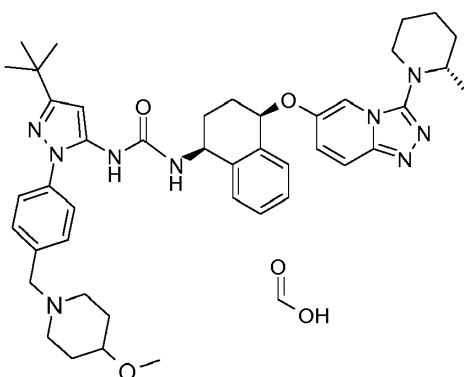
Ejemplo 179



1-{5-tert-Butil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

10 A una solución de color naranja del Intermedio 176b (0,188 mmol) y N-metil homopiperazina (43 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 7-11 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (102 mg, 73 %). CLEM (Método 3): Tr 2,84 min, m/z 745 [MH⁺]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,34 (9H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,62-1,99 (7H, m), 2,15-2,02-2,14 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55-2,69 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,3, 4,1), 3,04 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,58 (2H, s), 5,09 (1H, td, J = 8,9, 5,2 Hz), 5,19 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22 (1H, s, a), 7,25-7,39 (7H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, m).

Ejemplo 180

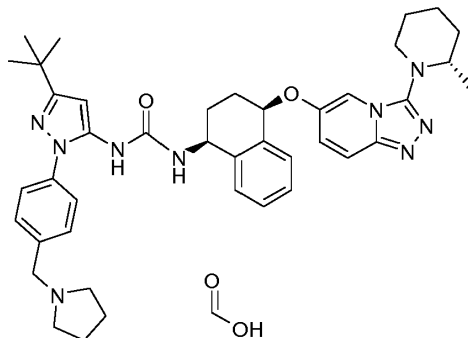


1-{5-tert-Butil-2-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato parcial

25 A una solución de color naranja del Intermedio 176b (0,188 mmol) y 4-metoxipiperidina (43 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó. El producto acuoso se extrajo con DCM (3 ml) después los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dejando una goma de color pardo. El análisis por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, [NH₃ 2 M en MeOH] al 3,5-6 % en DCM) dio un sólido de color amarillo (140 mg). El análisis por HPLC prep. (Gemini C18, MeCN al 25-50 % en agua, HCO₂H al 0,1 %, 20 min, x 2) y la concentración al vacío de las fracciones pertinentes dieron una película de color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70,5 mg, 48 %). CLEM (Método 5): Tr 3,69 min, m/z 746,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,37-1,56 (4H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,00-2,16 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J =

12,2, 9,1, 4,1 Hz), 3,12-3,18 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,29-3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,75H, s).

Ejemplo 181



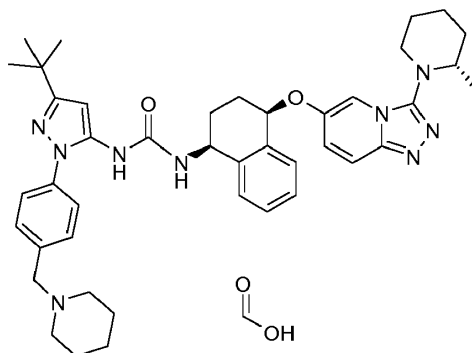
5

Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

A una solución del Intermedio 176b (0,188 mmol) y pirrolidina (31,1 μ l, 0,38 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (C18, 18 ml/min, MeCN al 20 - 85 % en H₂O + HCO₂H al 0,1 %) y las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron a sequedad. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja claro (49,5 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,66 min, m/z 702,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,69 (6H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,47 (4H, m, oscurecido por disolvente), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,63 (2H, s, oscurecido por disolvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,09 (1H, s), 8,16 (1,4H, s).

15

Ejemplo 182



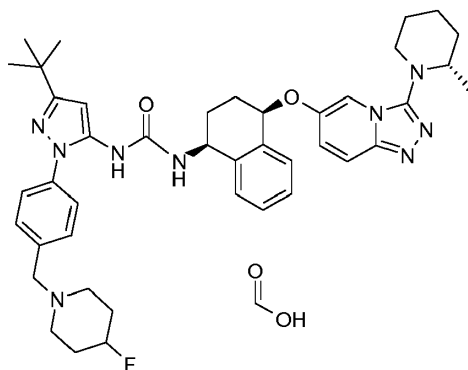
20

Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

A una solución del Intermedio 176b (0,188 mmol) y piperidina (37,2 μ l, 0,38 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (C18, 18 ml/min, MeCN al 20 - 85 % en H₂O + HCO₂H al 0,1 %) y las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron a sequedad. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,71 min, m/z 716,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,36 (2H, m), 1,47 (6H, m), 1,67 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,33 (4H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,46 (2H, s, oscurecido por disolvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 7,24-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

30

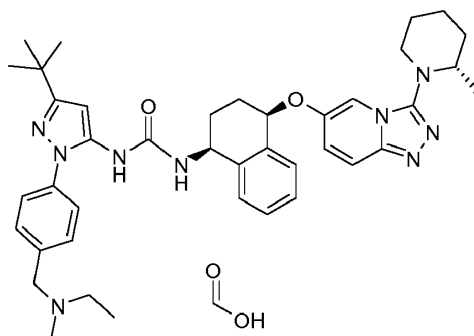
Ejemplo 183



Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 A una solución del Intermedio 176b (0,188 mmol) y 4-fluoropiperidina (38,8 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (C 18, 18 ml/min, MeCN al 20 - 85 % en H₂O + HCO₂H al 0,1 %) y las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron a sequedad. El producto del
- 10 título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (31 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,71 min, m/z 734,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,67 (4H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,54 (m, oscurecido por disolvente), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,51 (2H, s, oscurecido por disolvente), 4,66 (1H, dm, J = 48 Hz), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69
- 15 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s).

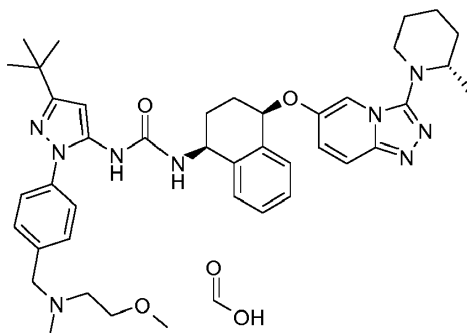
Ejemplo 184



Sal formiato de 1-(5-terc-Butil-2-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 20 A una solución del Intermedio 176b (0,188 mmol) y N-etilmetilamina (32,3 µl, 0,38 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (C 18, 18 ml/min, MeCN al 20 - 85 % en H₂O + HCO₂H al 0,1 %) y las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron a sequedad. El producto del
- 25 título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (26,1 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,65 min, m/z 690,6 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,49 (2H, s, oscurecido por disolvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,24-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).
- 30

Ejemplo 185

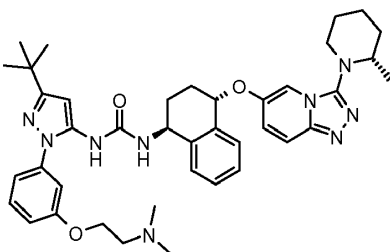


Sal formiato de 1-[5-terc-Butil-2-(4-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 A una solución del Intermedio 176b (0,188 mmol) y N-(2-metoxietil)metil amina (32,7 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (C18, 18 ml/min, MeCN al 20 - 85 % en H₂O + HCO₂H al 0,1 %) y las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron a sequedad. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (23,9 mg). CLEM (Método 5): Tr 3,68 min, m/z 720,5 [MH⁺]. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 6,0 Hz, oscurecido por disolvente), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por disolvente), 3,23 (3H, s, oscurecido por disolvente), 3,45 (2H, t, J = 6,0 Hz, oscurecido por disolvente), 3,54 (2H, s, oscurecido por disolvente), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

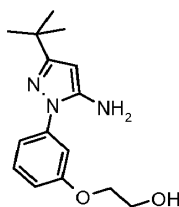
Ejemplo 186

1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea



20

a. 2-[3-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-etanol (Intermedio 186a)

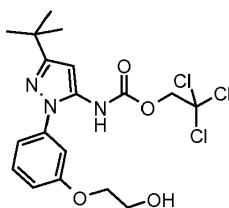


25

Una solución del Intermedio 95a (1,2 g, 5,2 mmol) y trifetil fosfina (2,72 g, 10,4 mmol) en THF (30 ml), en una atmósfera de argón se trató con 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (1,05 ml, 7,78 mmol), seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (1,64 ml, 10,4 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se eluyó en un cartucho SCX-2 usando MeOH y NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron a presión reducida y el producto se purificó por FCC, usando EtOAc/DCM 0-60 %, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (1,0 g, 80 %). CLEM (Método 3): Tr 2,27 min, m/z 276 [MH⁺].

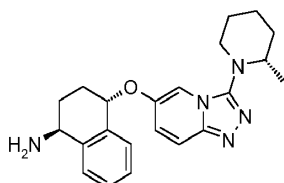
30

b. 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido {5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermedio 148e)



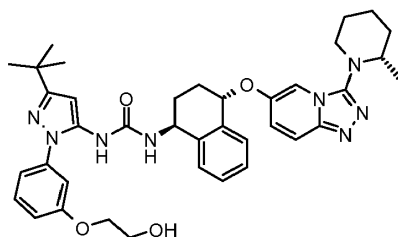
Una solución del Intermedio 186a (1,0 g, 3,63 mmol) en EtOAc (20 ml) se trató con NaOH acuoso (1 M, 6,53 mmol), seguido de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,529 ml, 3,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 20 ml más de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC, usando EtOAc al 0-40 % en DCM. Las fracciones combinadas se evaporaron a presión reducida y el producto se trituró con DCM. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,930 g, 58 %). CLEM (Método 3): Tr 4,01 min, m/z 450 [M].

c. **(1S,4S)-4-[3-((S)-2-Metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermedio 186b)**



A una solución del Intermedio B (232 mg, 1,6 mmol) en DMF seca (10 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió sodio (dispersión al 60 % en aceite, 320 mg, 8,0 mmol) y la solución de color pardo opaca resultante se agitó a TA durante 45 min (CARE: desprendimiento de gas). Se añadió una solución del Intermedio 81c (342 mg, 1,46 mmol) en DMF seca (7 ml) y la solución de color pardo oscuro se agitó a 60 °C en una atmósfera de N_2 durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (3 ml) y después se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (50 ml). El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH (50 ml); la concentración al vacío dio un sólido de color pardo oscuro. La FCC, usando [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, dio el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (262 mg, 45 %). CLEM (Método 3): Tr 2,30 min, m/z 378 [MH^+].

d. **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermedio 186c)**



Una mezcla del Intermedio 148e (313 mg, 0,7 mmol), el Intermedio 186b (262 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (182 μl , 1,05 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se eluyó directamente en SCX-2 usando MeOH y NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC, usando [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo (293 mg). CLEM (Método 3): Tr 3,63 min, m/z 679 [MH^+].

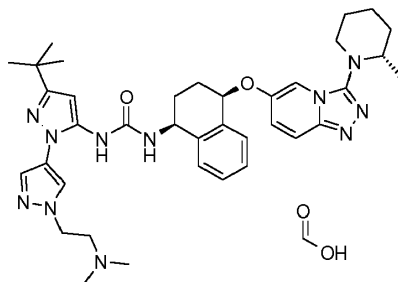
e. **1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 186)**

A una solución del Intermedio 186c (293 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (304 μl , 1,76 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (103 μl , 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió una solución de dimetilamina en THF (2 M, 3,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC usando una columna Gemini C18 y usando un gradiente 20-35 % de ácido fórmico al +0,1 % durante 10 minutos. Las fracciones combinadas se evaporaron a presión reducida y se cristalizaron por MeCN/Et₂O, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 30 %). CLEM (Método 3): Tr 3,01 min, m/z 706 [MH^+]. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (2H, m), 2,00-2,18

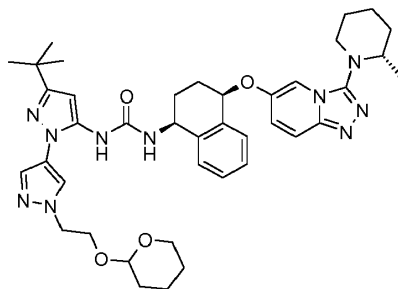
(2H, m), 2,43 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (2H, m), 3,12-3,20 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,0 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 187

- 5 **Sal formiato de 1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea**

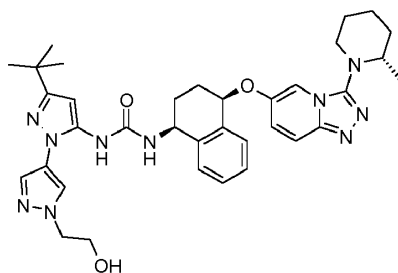


- a. **1-[3-terc-Butil-1'-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 187a)**



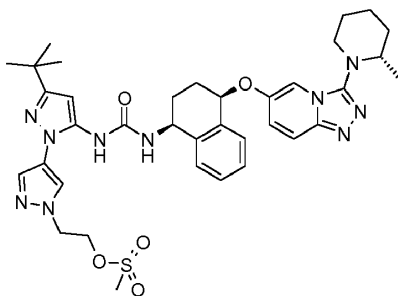
- 10 Una mezcla del Intermedio 81d (240 mg, 0,64 mmol), el Intermedio 108b (325 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (221 μ l, 1,27 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, proporcionando el compuesto del título (377 mg, 80 %). CLEM (Método 4): Tr 3,48 min, m/z 737 [MH^+].

- b. **1-[3-terc-Butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermedio 187b)**



- 20 A una solución del Intermedio 187a (377 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (257 mg, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de MeOH al 3-10 % en DCM, dando el compuesto del título (250 mg, 75 %). CLEM (Método 1): Tr 3,09 min, m/z 653 [MH^+].

- c. **2-[3-terc-butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-[1,4']bipirazolil-1'-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (Intermedio 187c)**

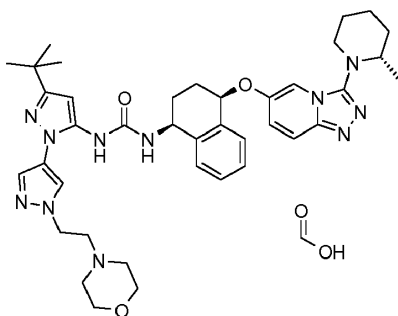


5 A una solución enfriada en un baño de hielo del Intermedio 187b (250 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió DIPEA (267 μ l, 1,53 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (60 μ l, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método 4): Tr 3,25 min, m/z 732 [MH^+].

d. Sal formiato de 1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 187)

10 A una solución del Intermedio 187c (0,19 mmol) en THF (3 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 1,9 ml, 3,8 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 0-10 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (46 mg, 33 %). CLEM (Método 5): Tr 3,50 min, m/z 680 [MH^+].
 15 RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,13 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,13 (1H, s).

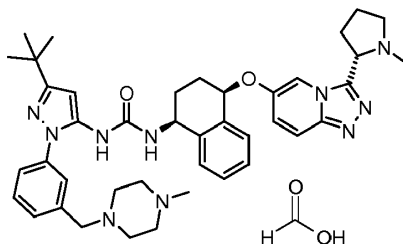
Ejemplo 188



1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea, sal formiato parcial

25 A una solución del Intermedio 187c (0,19 mmol) en THF (3 ml) se le añadió morfolina (166 μ l, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC sobre sílice, usando un gradiente de [NH_3 2 M en MeOH] al 2,5-10 % en DCM seguido de purificación por MDAP (Método 7), dando el compuesto del título (49 mg, 35 %). CLEM (Método 5): Tr 3,53 min, m/z 722 [MH^+]. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz),
 30 **1H EN DISOLVENTE**, 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,35 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,12 (0,5H, s).

Ejemplo 189



Sal formiato de 1-{5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

- 5 Una mezcla del Intermedio 149b (87 mg, 0,12 mmol) y 1-metilpiperazina (68 μ l, 0,61 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 5 ml) y se pasó a través de un separador de fases. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por MDAP (Método 7), proporcionando el compuesto del título (23 mg, 27 %). CLEM (Método 5): Tr 2,69 min, m/z 717,6 [MH⁺].
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (6H, s a), 2,15-2,26 (2H, m), 2,26-2,46 (8H, m), 3,13 (1H, m, oscurecido por agua), 3,50 (2H, s, oscurecido por agua), 3,99 (1H, t, J = 8,4 Hz), 4,82 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24-7,48 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,9H, s a), 8,24 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ensayos biológicos

15 Ensayo de inhibición de la enzima p38 alfa

- La actividad inhibidora de los compuestos se determinó utilizando un ensayo de actividad de cinasa basado en Alphascreen® (Perkin Elmer). Las reacciones de cinasa consistían en 25 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 100 μ M Na₃VO₄, 2 mM DTT, 0,05 mg/ml Tween 20, 100 pM p38 alfa (Invitrogen, PV3304), un 1% DMSO y 0,3 μ g/ml de proteína de fusión ATF-2 (New England Biolabs, 9224). Se incubaron los compuestos en estas condiciones durante 2 horas, a 25 °C, antes del inicio de actividad cinasa por adición de 250 μ m de ATP. Los volúmenes de reacción eran de 20 μ l. Tras 1 h a 25 °C se pararon las reacciones añadiendo 10 μ l de 25 mM de HEPES pH 7,5 que contenía 62,5 mM de EDTA, un 0,05% Tritón X-100, un 10% de BSA y 0,83 ng/ μ l de anticuerpo anti-fosfo-ATF2 (Abcam, ab28812). SE llevó a cabo la detección midiendo la luminiscencia tras la adición de perlas donantes Alphascreen (Perkin Elmer 6765300) y perlas receptoras Alphascreen de Proteína A (Perkin Elmer 6760137), ambas a una concentración final de 20 μ g/ml. Se determinaron los valores de la CI₅₀ a partir de las curvas de respuesta a la concentración.
- 20
- 25

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Ejemplo	inhibición p38 α
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 176, 178, 181, 182, 183, 184, 185	++++
21	+++
32	++

- 30 En la tabla anterior, las potencias p38 α (valores de CI₅₀) se indica de la siguiente manera: 7000-500 nM '+'; 500-100 nM '++'; 100-10 nM '+++'; < 10 nM '++++'.

Ensayo de liberación de TNF α por PBMC estimuladas con LPS

- 35 Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la sangre de voluntarios humanos sanos utilizando una técnica de centrifugación en gradiente de densidad convencional. La sangre citrada se colocó en un Histopaque™ y se centrifugó. Se retiraron las PBMC de la interfaz del gradiente de densidad y se lavaron en solución salina tampón (PBS). Las PBMC se suspendieron en medio RPMI 1640 (sin suero), se dispensaron en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C durante 3 h en una incubadora humidificada. Tras la incubación, se sustituyó el medio (con medio que contenía un 1% de suero fetal bovino) y se incubó la placa a 37 °C durante 1 h, en presencia del compuesto de ensayo o el vehículo apropiado. Se añadieron entonces a las células los LPS (10

ng/ml), o un vehículo de control apropiado y la placa se devolvió a la incubadora durante 18 h. Se retiraron los sobrenadantes libres de células y se ensayaron en cuanto a los niveles de TNF α utilizando un kit ELISA de R&D Systems.

- 5 Se llevó a cabo una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto de ensayo y se expresó el efecto del compuesto en cada experimento como un porcentaje de inhibición del control de liberación de TNF α . Las curvas de respuesta a la dosis se representaron y se determinó la potencia del compuesto (CI₅₀). Los compuestos se ensayaron al menos en tres experimentos por separado.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

Número de ejemplo	Inhibición de p38 α
3, 5, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130	++++
1, 2, 11, 14, 21, 57, 94, 119, 129	+++
4, 7, 9, 22	++

- 10 En la tabla anterior, las potencias de p38 α (valores CI₅₀) se indican de la siguiente manera: >1000 nM '+'; 1000-100 nM '++'; 100-10 nM '+++'; <10 nM '++++'. Todos los compuestos presentaban valores de CI₅₀ < 1000 nM.

Modelo pre-clínico de EPOC en ratón – inflamación pulmonar inducida por humo de tabaco

- 15 Estudios previos habían establecido que el número de células inflamatorias recuperadas por lavado broncoalveolar (BAL) está significativamente elevado a las 24 h siguientes del último de cuatro días consecutivos de exposiciones a humo de tabaco (TS). Este momento se utilizó en los estudios expuestos en el presente documento.

Los protocolos para la exposición de ratones al TS, obtención del fluido del lavado broncoalveolar (BALF) y preparación de portaobjetos citospin para los recuentos celulares diferenciales se presentan posteriormente.

Exposición diaria de los ratones a TS durante 4 días consecutivos

- 20 En este protocolo de exposición, los ratones se expusieron en grupos de 5 en cámaras individuales transparentes de policarbonato (27 cm x 16 cm x 12 cm). El TS de los cigarrillos se dejó entrar en las cámaras de exposición a un alto nivel de TS, la exposición de los ratones al TS se aumentaba gradualmente durante el periodo de exposición hasta un máximo de 6 cigarrillos. El programa de exposición que se utilizó durante los cuatro días era el siguiente.

- Día 1: 5 cigarrillos (aproximadamente 25 min de exposición)
- Día 2: 7 cigarrillos (aproximadamente 35 min de exposición)
- Día 3: 9 cigarrillos (aproximadamente 45 min de exposición)
- Día 4: 9 cigarrillos (aproximadamente 45 min de exposición)

- 25 Un grupo adicional de ratones se expusieron a aire en un régimen diario de longitudes de tiempo equivalentes como controles (no exposición a TS).

Análisis del lavado broncoalveolar (BAL)

- 30 Se llevó a cabo el lavado broncoalveolar de la siguiente manera: se canuló la tráquea utilizando una cánula de acero inoxidable con acoplador Luer de 100 mm de larga. Se instiló suavemente un volumen de 0,4 ml y se retiró 3 veces, utilizando una jeringa de 1 ml y luego se colocó en un tubo de Eppendorf y se mantuvo en hielo antes de las determinaciones posteriores.

Recuentos celulares:

- 35 Se separó el fluido del lavado de las células por centrifugación y el sobrenadante se decantó y congeló para posteriores análisis. El aglomerado celular se re-suspendió en un volumen conocido de PBS y se calculó el número total de células haciendo el recuento en una alícuota teñida (tinción de Turk) bajo un microscopio utilizando un hemocitómetro.

Los recuentos celulares diferenciales se llevaron a cabo de la siguiente manera:

El aglomerado celular residual se diluyó hasta aproximadamente 10⁵ células por ml. SE colocó un volumen de 500 μ l

en el embudo de un portaobjetos citospin y se centrifugó durante 6 min a 800 rpm, RFC = 72,26 x g (Sandon Cytospin 3). El portaobjetos se secó al aire y se tiñó utilizando una tinción de Wrights/Giemsa según las instrucciones del propietario. Cuando se secó y se colocó el cubreobjetos, se llevaron a cabo los recuentos utilizando microscopía óptica. Aproximadamente, se contaron cuatrocientas células por un operador imparcial utilizando microscopía óptica. Se defierenciaron utilizando técnicas morfométricas convencionales.

Tratamiento farmacológico

Los roedores tal como los ratones y ratas respiran obligatoriamente por la nariz, por lo tanto el suministro oral de los materiales de ensayo (tal como los agentes terapéuticos) por inhalación no produce una buena exposición del pulmón. Como consecuencia, el suministro de agentes terapéuticos a los pulmones en roedores se consigue generalmente por exposición intranasal, intratraqueal o por inhalación solo por la nariz o en aerosol de todo el cuerpo.

Los procedimientos de exposición a aerosol solo de nariz o de cuerpo completo utilizan grandes cantidades de material de ensayo y se reservan generalmente más para estudios de toxicología por inhalación que para estudios de eficacia más rutinarios. La administración intratraqueal es un procedimiento de suministro muy eficaz ya que casi todo el material de ensayo se suministra a los pulmones pero es una técnica invasiva. Para los estudios en el ratón particularmente, esto es también técnicamente complicado ya que el diámetro de la tráquea es pequeño. La vía intranasal es menos invasiva que la vía intratraqueal y por eso es particularmente adecuada para los estudios de dosificación repetida tal como el modelo de ratón de cuatro días que se ha descrito. A continuación de la administración intranasal, ~ 50% de la dosis que se administra se suministra a los pulmones (Eyles JE, Williamson ED y Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189(1):75-9).

Como una vía alternativa para la inhalación oral, se dosificaron los ratones intra-nasalmente con vehículo (0,2% de Tween 80 en solución salina) que contenían el compuesto de ensayo. Los grupos de ratones de control recibieron el vehículo 1 h antes de exponerse a aire o TS.

Gestión de datos y análisis estadístico:

Todos los resultados se presentan como puntos de datos individuales para cada animal, y se calculó el valor de la media para cada grupo. Aunque los ensayos para la normalidad eran positivos, los datos se sometieron a un ensayo de una vía del ensayo de varianza (ANOVA), seguido por una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples con el fin de ensayar las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Un valor "p" de < 0,05 se consideraba estadísticamente significativa. Los porcentajes de inhibición se calcularon automáticamente con hojas de cálculo Excel para los datos de las celdas utilizando la fórmula posterior:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \frac{\text{Resultado del grupo de tratamientos} - \text{resultado del grupo de aire}}{\text{Resultado del grupo de vehículo TS} - \text{resultado del grupo de aire}} \right) \times 100$$

Los datos de inhibición para otros parámetros se calcularon manualmente utilizando la fórmula anterior.

El ejemplo 5 de la invención se ensayó en el modelo expuesto anteriormente y los resultados se exponen posteriormente en el presente documento.

Como se ilustra en la Figura 1, el Ejemplo 5 inhibía significativamente el flujo celular en BAL inducido por el TS a 3, 30 o 100 µg/kg cuando se administraba por vía intranasal. Se observaron hallazgos similares con los neutrófilos del BAL (Figura 2). Los resultados demuestran un claro efecto anti-inflamatorio en los pulmones de ratones expuestos al TS.

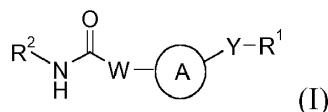
Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de la administración intranasal a ratones de laboratorio con vehículo (un 0,2% de Tween 80 en solución salina), Ejemplo 5 (3 µg/kg), Ejemplo 5 (30 µg/kg) o Ejemplo 5 (100 µg/kg) sobre el número de células en el BAL inducidas por el humo de tabaco 24 horas tras la exposición final.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de la administración intranasal a ratones de laboratorio con el vehículo (un 0,2% de Tween 80 en solución salina), Ejemplo 5 (3 µg/kg), Ejemplo 5 (30 µg/kg) o Ejemplo 5 (100 µg/kg) sobre el número de neutrófilos en el BAL inducidos por el humo del tabaco 24 horas tras la exposición final.

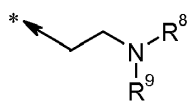
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

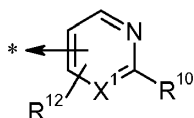


en la que;

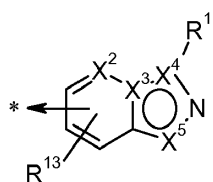
- 5 W es NH;
Y es O;
R¹ es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

10 cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R⁸ y R⁹ pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico saturado o bicíclico condensado o espiral de 5-11 miembros opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; en los que dichos grupos alquilo C₁-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halo;

15 cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -(CH)- o un grupo -NH-; de tal forma que cada combinación de los mismos forma un sistema anular aromático;

20 R¹⁰ se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -N(R^C)(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -O-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S(O)₂N(R^AR^B), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, -OR^C, -SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquil C₃-C₆), y heterocicloalquilcarbonilo C₃-C₇; en los que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₂-C₆)-, -(cicloalquileno C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo de los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo o halo;

35 R¹¹ está unido a X⁴ y se selecciona entre un grupo que consiste en:

40 Hidrógeno; -CN; alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre -CN, -OR^C, -SR^C, halo; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -N(R^C)(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^AR^B), -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -O-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -S-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileno C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileno C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -N(R^C)S(O)₂R^D, -N(R^C)C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-

C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo, en los que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, - (alquileo C₁-C₆)- (alquileo C₂-C₆)-, -(cicloalquileo C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo de los grupos enumerados anteriores puede estar
 5 opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos **R**²⁵ que están independientemente seleccionados de la lista que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo; o

R¹¹ está unido a X⁴ y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que dicho fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con un grupo seleccionado de la lista que consiste
 10 en: alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo -CN; cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -OR^C, -SR^C o halo; -N(R^C)(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B,
 15 -C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)C(O)N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -O-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -S-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₁-C₆)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(alquileo C₂-C₆)-NR^AR^B, -S(O)₂N(R^C)-(cicloalquileo C₃-C₇)-NR^AR^B, -N(R^C)S(O)₂-(alquileo C₂-C₆)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂-(cicloalquileo C₃-C₇)-OR^D, -N(R^C)S(O)₂R^D, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo, en los que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileo C₁-C₆)- (alquileo C₂-C₆)-, -(cicloalquileo C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) y (heterocicloalquil C₃-C₇)carbonilo de los grupos enumerados anteriores puede estar opcionalmente
 20 sustituida con uno, dos o tres grupos **R**²⁵ que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo y halo;

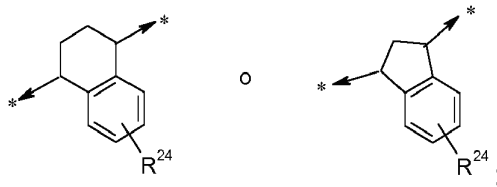
R^A y **R**^B son, cada vez que aparecen, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN o halo; como alternativa, **R**^A y **R**^B, pueden formar junto con el átomo de
 30 nitrógeno al que están unidos un sistema anular monocíclico o bicíclico heterocíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN o halo; y cuyo anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^D, -CN, o halo; y/o **R**^A y **R**^B puede unirse a un átomo de carbono de la porción - (alquileo C₁-C₆)-, -(alquileo C₂-C₆)- o -(cicloalquileo C₃-C₇)- del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

R^C es, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^D, -CN o halo;

R^D es, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

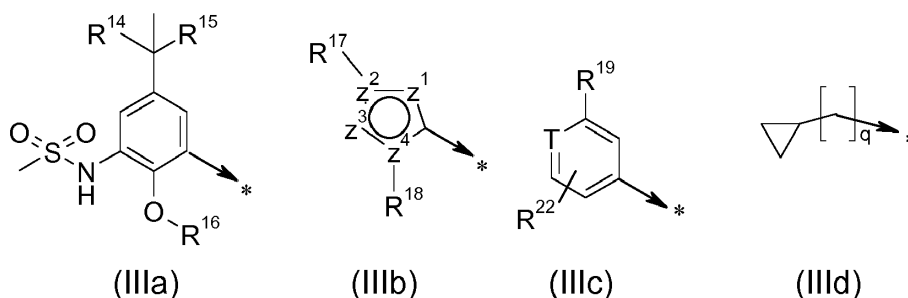
R¹² y **R**¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o halógeno;

A es un radical cicloalquileo divalente que tiene 5 o 6 átomos en el anillo; estando dicho anillo de cicloalquileo unido a W e Y, y condensado a un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo opcionalmente
 45 sustituido con uno o dos grupos **R**²⁴; y en el que dicho radical cicloalquileo divalente tiene la fórmula



R²⁴ es, cada vez que aparece, independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, halógeno y ciano;

R² es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId):



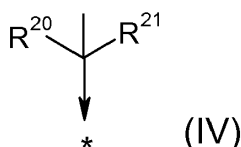
en las que

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

R¹⁵ y **R¹⁶** son independientemente -CH₃ o -C₂H₅;

R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en: un par solitario de electrones, hidrógeno, -CF₃, -NR^ER^F, -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo en los que cualquiera de dichos -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o halo; o

R¹⁷ es un grupo de fórmula general (IV)



en la que

R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ y -SC₂H₅;

R²¹ es -CH₃ o -C₂H₅;

o

R²⁰ y **R²¹**, como se han definido anteriormente, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

cada uno de **R^E** y **R^F** es independientemente alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^G, -CN o halo; como alternativa, **R^E** y **R^F** pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^G, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^G, -CN o halo; y cuyo anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R^G es hidrógeno, -CH₃ o -C₂H₅;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en: par solitario de electrones, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en los que cualquiera de dichos arilo, heteroarilo, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -COOR^M, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), -S-(cicloalquilo C₃-C₆), -NR^HR^J, -N(R^L)(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)C(O)N(R^HR^J), -C(O)N(R^HR^J), -N(R^L)C(O)N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -O-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -O-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -S-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₁-C₆)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(alquilenos C₂-C₆)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(cicloalquilenos C₃-C₇)-OR^M, -S(O)₂N(R^HR^J), -N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, OR^L, SR^L, -(heterocicloalquilo C₃-C₇),

(heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆), en los que cualquiera de dicha porción alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquileno C₁-C₆)- -(alquileno C₂-C₆)-, -(cicloalquileno C₃-C₇)-, -(heterocicloalquilo C₃-C₇), (heterocicloalquil C₅-C₇)-(alquilo C₁-C₆) y (heterocicloalquil C₅-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₆) de los grupos enumerados anteriores puede estar

opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^L o halo; R^H y R^J, son, cada vez que aparecen, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^M, CN o halo;

como alternativa, R^H y R^J pueden ser también junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^M, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^M, CN o halo; y cuyo anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que cualquiera de dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -OR^M, CN, o halo;

y/o R^H y R^J pueden estar unidos a un átomo de carbono de la porción -(alquileno C₁-C₆)-, -(alquileno C₂-C₆)- o -(cicloalquileno C₃-C₇)- del grupo unido al nitrógeno al que están conectados para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos en el anillo;

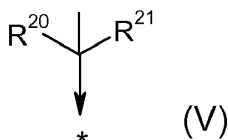
R^L es, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, -OR^M, -CN o halo;

R^M es, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, -CN o halo;

z¹, z², z³ y z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: C, N, S, O, un grupo -CH-, y un grupo -NH-, en tal combinación que el anillo resultante formado es un sistema aromático;

R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -CF₃, -NR^ER^F, -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo en los que cualquiera de dichos -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₃-C₇), arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o halo; o

R¹⁹ es un grupo de fórmula general (V)



en la que R²⁰, R²¹, R^E y R^F son como se han definido anteriormente;

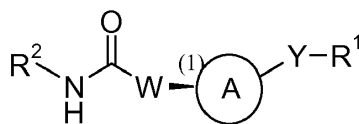
T es -N= o -CR²³=;

R²³ es H, halo, -CH₃, o -CN;

R²² es H, halo, -CH₃, o -CN;

q es 0, 1, 2 o 3.

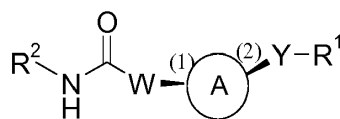
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia) en la que el centro estereogénico de carbono en la porción cicloalquileno del anillo A que está unido al grupo W e identificado con el número (1) a continuación, posee la configuración absoluta representada a continuación:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

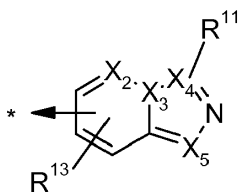
3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es un compuesto de fórmula (Ib) en la que los centros estereogénicos de carbono en la porción cicloalquileno del anillo A que están unidos al grupo W e Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R^1 es un grupo de fórmula (IIc):

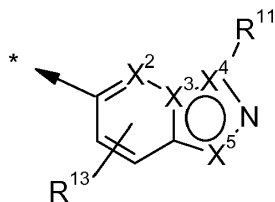


(IIc)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

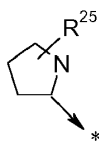
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

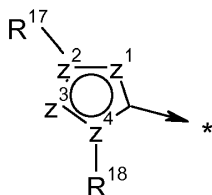
10

y en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno; en la que R^{11} es un grupo:



15

en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 ; en la que R^2 es un radical de fórmula (IIIb):

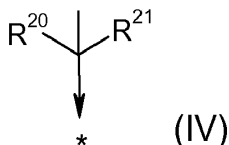


(IIIb)

;

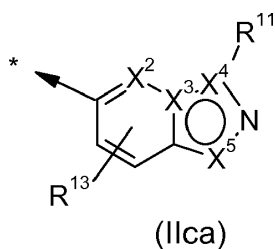
20

en la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

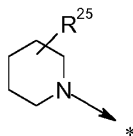


y en la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido anteriormente que está conectado al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2

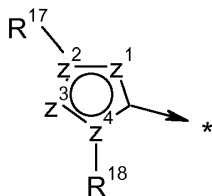


10 en la que X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo $-CH-$, y R^{13} es hidrógeno; en la que R^{11} es un grupo:



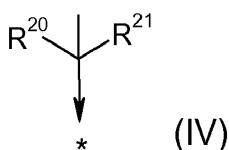
- 15 en la que R^{25} está opcionalmente presente y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de la lista que consiste en: alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo y halo; y en la que el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4 ;

en la que R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

en la que $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 y z^4 son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



- 20 y en la que R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, R^{21} es $-CH_3$ y R^{18} es como se ha definido en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-morfolin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-ilmetil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 50 éster etílico del ácido 3-[3-terc-Butil-5-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 55 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 60 1-[5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,3S)-3-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-indan-1-il)-urea;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-{5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-{5-terc-Butil-2-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-{5-terc-Butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroksimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4S)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(3-hidroksimetil-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroksimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroksimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroksietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;
- 65 1-[5-terc-Butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroxi-metil-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 50 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;
- 60 1-[5-terc-Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 65 N-(5-terc-Butil-2-metoksi-3-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-fenil)-metanosulfonamida;

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 5 1-(3-terc-Butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 10 N-[5-terc-Butil-2-metoxi-3-(3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ureido)-fenil]-metanosulfonamida;
- 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[3-terc-Butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-[3-terc-Butil-1'-(3-morfolin-4-il-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-Ciclopropil-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 30 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 35 1-((1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 40 1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea;
- 45 1-[5-terc-Butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 55 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(etil-metil-amino)-etil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 60 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-2-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 65 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

- 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-Butil-2-{3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 10 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-{3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil}-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-[5-terc-Butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-{3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-{3-((R)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 35 1-[5-terc-Butil-2-{3-((S)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 40 1-[5-terc-Butil-2-{3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 50 1-[5-terc-Butil-2-{3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-(2-{3-[2-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-Butil-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 65 1-[5-terc-Butil-2-{3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-(3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-(3-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
1-[5-terc-Butil-2-(3-dimetilaminometil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

- 1-[5-terc-Butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-((1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-3-{5-terc-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea;
- 5 1-[5-terc-Butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 10 1-[5-terc-Butil-2-[3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 15 1-[5-terc-Butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-15-terc-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 20 1-[5-terc-Butil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 25 1-[5-terc-Butil-2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 30 1-[5-terc-Butil-2-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-(5-terc-Butil-2-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 35 1-[5-terc-Butil-2-(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
 1-[5-terc-Butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-urea;
- 1-[3-terc-Butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4]bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[3-terc-Butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4]bipirazolil-5-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;
- 1-[5-terc-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-3-((1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 precedentes, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP cinasa p38.
- 45 10. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP cinasa p38 de acuerdo con la reivindicación 9, en el que las enfermedades o afecciones son neumonía eosinofílica crónica, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiper-reactividad de vías aéreas como consecuencia de una terapia con otros fármacos o enfermedad de vías aéreas que se asocia con hipertensión pulmonar.
- 50 11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la actividad de MAP cinasa p38.
- 55 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad o afección es neumonía eosinofílica crónica, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de hiper-reactividad de vías aéreas como consecuencia de una terapia con otros fármacos o enfermedad de vías aéreas que se asocia con hipertensión pulmonar.

Fig. 1

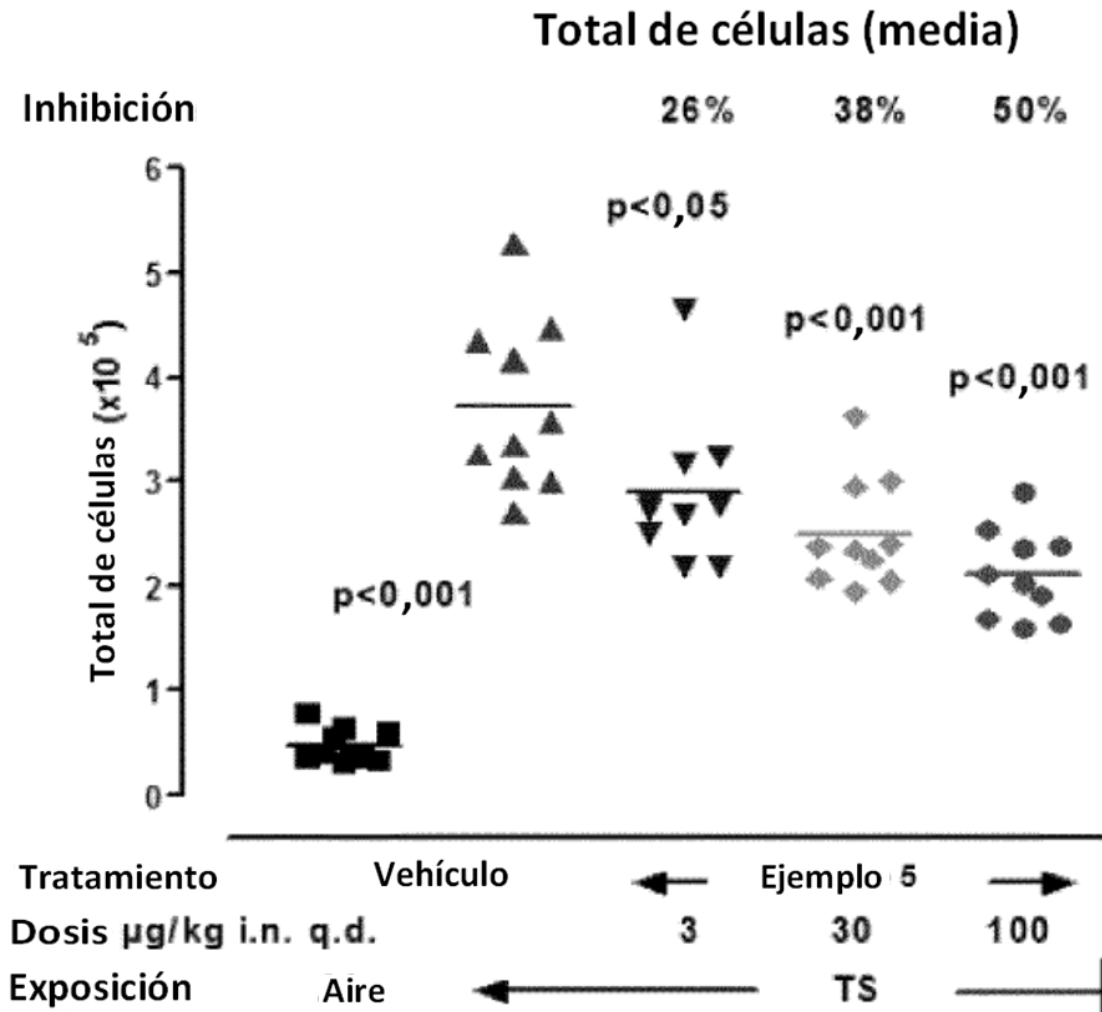


Fig. 2

