

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 931**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/US2014/071040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100117**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14824711 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 3087070**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-a]piridina y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

26.12.2013 US 201361920819 P

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

15.02.2018

73 Titular/es:

**IGNYTA, INC. (100.0%)
4545 Towne Centre Ct.
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HUDKINS, ROBERT L. y
ZULLI, ALLISON L.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 654 931 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).

Derivados de pirazolo [1,5-a] piridina y procedimientos de uso de los mismos

Descripción

5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La invención se dirige a derivados de pirazolo[1,5-a] piridina y a su uso como inhibidores de AXL y c-MET cinasa.

10 ANTECEDENTES

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad como inhibidores de proteína cinasas. Las proteínas cinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células en respuesta a los mediadores extracelulares y a los cambios en el entorno. Una actividad de proteína cinasa inapropiadamente alta se ha implicado, directa o indirectamente, en muchas enfermedades. Por ejemplo, la actividad de proteína cinasa alta puede dar como resultado fallos en los mecanismos de control para la cinasa, los relacionados con, por ejemplo, mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima; o por sobreproducción o subproducción de citocinas o factores de crecimiento corriente arriba o corriente abajo de la cinasa. En todos estos casos, cabe esperar que la inhibición selectiva de la acción de la cinasa tenga un efecto beneficioso.

Los receptores de tirosina cinasas (RTK) generalmente se activan por ligandos que estimulan la dimerización del receptor y, a su vez, la autofosforilación de restos de tirosina dentro del dominio citosólico. La unión de las proteínas de señalización a estos restos de tirosina fosforilada conduce a una señalización aguas abajo adicional. Las RTK de la familia AXL son únicas en cuanto a que son activadas por GAS6, un miembro de la familia de proteínas dependientes de vitamina K que se asemeja a los factores de coagulación de la sangre en lugar de a los factores de crecimiento típicos. El receptor tirosina cinasa AXL (también conocido como Ufo y Tyro7) pertenece a una familia de receptores de tirosina que incluye Tyro3 (Sky) y Mer (Tyro12). El AXL humano es un marco de lectura abierto de 2.682 pb capaz de dirigir la síntesis de un polipéptido de 894 aminoácidos. Entre las funciones celulares importantes de GAS6/AXL se incluyen la adhesión celular, la migración, la fagocitosis y la inhibición de la apoptosis. Los receptores de la familia AXL y GAS6 están altamente regulados de una manera específica para tejidos y enfermedades.

AXL se caracteriza por una estructura molecular única, en el sentido de que la región intracelular tiene la estructura típica de un receptor tirosina cinasa y el dominio extracelular contiene motivos de fibronectina III e Ig similares a las moléculas de adhesión de tipo cadherina. Durante el desarrollo, AXL se expresa en varios órganos, incluido el cerebro, lo que sugiere que esta RTK está involucrada en el desarrollo neuronal y mesenquimal. En el adulto, la expresión de AXL es baja pero vuelve a niveles de expresión elevados en diversos tumores. GAS6 es, hasta ahora, el único ligando activador para AXL.

El potencial oncogénico de AXL se descubrió por primera vez en la leucemia mielógena crónica, pero se ha demostrado que desempeña un papel en la progresión y la metástasis de otros tipos de cáncer. La expresión aumentada de AXL y/o el ligando de AXL, Gash, se ha demostrado en varias neoplasias malignas humanas, incluidos de ovarios, melanoma, carcinoma de células renales, leiomioma uterino, cáncer endometrial uterino, carcinoma tiroideo, cáncer gástrico, cáncer de mama, NSCLC, LMC, LMA, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, varios linfomas y cáncer de esófago. Los efectos bioquímicos de la expresión aumentada de AXL están asociados con una mayor transformación oncogénica, supervivencia celular, proliferación, migración, angiogénesis y adhesión celular. En estudios de validación de objetivos de modelos de cáncer *in vivo* muestran que la inhibición de la expresión de Axl por ARNi bloqueaba el crecimiento tumoral en dichos modelos (véase, por ejemplo, Li, Y. et al. Oncogene 2009, 28:3442-3455).

Además de la asociación con el cáncer y la tumorigénesis, las RTK están implicadas en una serie de otras funciones celulares y fisiológicas. Estos incluyen la regulación de la homeostasis del músculo liso vascular, la función plaquetaria, la estabilización del trombo, la inmunidad innata y la inflamación.

cMET cinasa es también un receptor tirosina cinasa. El HGF (factor de crecimiento de hepatocitos, también conocido como factor de dispersión), el ligando para cMET, es secretado por células de origen mesodérmico, mientras que cMET se expresa predominantemente en células de origen epitelial/endotelial, lo que da como resultado la señalización celular paracrina epitelio-mesenquimal. La unión de HGF a la región extracelular de cMET activa la actividad de tirosina cinasa de cMET intracelular.

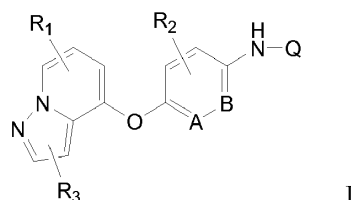
Se cree que cMET está implicado en los acontecimientos de fosforilación de proteínas que regulan la proliferación celular, la apoptosis, la motilidad y la disociación de las interacciones célula-célula, la morfogénesis, la angiogénesis y la transición epitelio-mesenquimal. La alteración de la regulación de cMET puede conducir a una proliferación y supervivencia celular no regulada. Se cree que cMET es un regulador clave del crecimiento invasivo,

la tumorigénesis cancerosa y la progresión a la metástasis. La amplificación del gen de cMET, su alteración, mutación y sobreexpresión proteica o activación de cMET a través de mecanismos autocrinos o paracrinos se han detectado en una amplia variedad de carcinomas. Por ejemplo, en tejido de cáncer gástrico humano, se ha encontrado que cMET se sobreexpresa y amplifica. En glioblastomas humanos y carcinomas de pulmón, tiroides y mama, se ha encontrado que cMET se activa como resultado del aumento de los niveles de HGF y la señalización autocrina. En tejido de cáncer de pulmón humano, se ha encontrado que la señalización de cMET está regulada por aumento como mecanismo de resistencia a fármacos. Se han notificado mutaciones activadoras en cMET, aunque no tan frecuentes, en carcinomas papilares renales hereditarios y esporádicos, carcinomas escamosos de cabeza y cuello, así como en cánceres gástricos y pulmonares. Además, la expresión aumentada, la alteración de cMET que se encuentra con más frecuencia en una amplia variedad de tumores humanos (incluyendo entre otros, de riñón, ovarios, hepatocelular, pulmonar no microcítico, metástasis hepáticas de cánceres de colon, de células escamosas, esofágico, gástrico, pancreático y de próstata) se correlaciona con un mal pronóstico.

En resumen, las proteínas AXL y cMET parecen tener un papel clave en una serie de trastornos humanos, incluido el cáncer. Por lo tanto, estas proteínas son un objetivo atractivo y valioso para el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para tratar el cáncer y otras afecciones. Existe la necesidad de un diseño de inhibidores selectivos y específicos para el tratamiento de trastornos mediados y/o asociados con AXL y cMET. En el documento CN102827186 A "se divulga un derivado de piridino heterocíclico de cinco miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de piridino heterocíclico de cinco miembros". También se refiere a "un método de preparación y aplicaciones del derivado de piridino heterocíclico de cinco miembros o la sal farmacéuticamente aceptable del derivado piridino heterocíclico de cinco miembros en la preparación de fármacos usados como inhibidor de c-Met". El documento WO 2013/180949 A1 "proporciona nuevos compuestos de quinolina sustituidos, sales farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos útiles en la modulación de la actividad de la proteína tirosina cinasa y en la modulación de actividades celulares, tales como proliferación, diferenciación, apoptosis, migración e invasión". También se divulgan "composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden tales compuestos y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en mamíferos, especialmente seres humanos".

SUMARIO

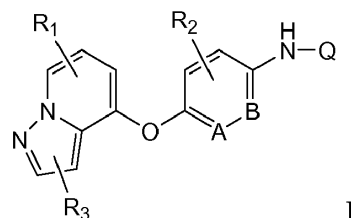
La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que A, B, R₁, R₂, R₃ y Q son como se ha definido en el presente documento. También se describen los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento del cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que

R₁ es H; halo; -alquilo C₁₋₆; -alcoxi C₁₋₆; piridilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; pirazinilo opcionalmente sustituido; pirazolilo opcionalmente sustituido; imidazolilo opcionalmente sustituido; isoxazolilo opcionalmente sustituido; oxazolilo opcionalmente sustituido; tiazolilo opcionalmente sustituido; isotiazolilo opcionalmente sustituido; morfolinilo opcionalmente sustituido; piperazinilo

opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido; tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido; pirrolidinilo opcionalmente sustituido; 1,1-dióxido de tetrahidropiranilo; 1,1-dióxido de tiomorfolinilo; pirrolidinil-ona; piperidinil-ona; -NH-arilo opcionalmente sustituido; -NH-piridilo opcionalmente sustituido; -NH-pirimidinilo opcionalmente sustituido; -C(O)NH-alquilo C₁₋₆; -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; -NHS(O)₂alquilo C₁₋₆; -N(alquilo C₁₋₆alkyl)S(O)₂alquilo C₁₋₆; -NHC(O)alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)alquilo C₁₋₆; -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)O-alquilo C₁₋₆; -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; -NHC(O)-piperazinilo opcionalmente sustituido; o -N-alquilo C₁₋₆C(O)-piperazinilo opcionalmente sustituido;

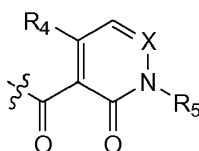
R₂ es H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -OH, -O-alcarilo o trihalo-alquilo;

R₃ es H o halógeno;

A es CR₂ o N;

B es CR₂ o N;

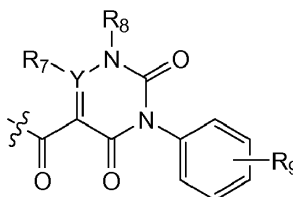
Q es -S(O)₂arilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; piridilo opcionalmente sustituido con halo o -C(O)NH-fenilo; pirimidinilo; pirazinilo; -C(O)-NHC(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; -C(S)-NHC(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; -C(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; -C(O)NH-arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; -C(O)-O-arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; o



en la que X es CR₆, donde R₆ es H o alquilo C₁₋₆; o N;

R₄ es H; alcoxi C₁₋₆; halo; -O-alquilenos C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆; -NH-alquilo C₁₋₆; o -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R₅ es arilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; o alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; o



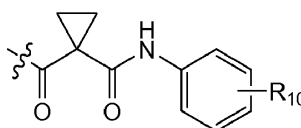
en la que Y es C o N;

R₇ es H o alquilo C₁₋₆;

R₈ es H; alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆-O-alcarilo C₁₋₆; o alquilenos C₁₋₆-OH;

R₉ es H, alquilo C₁₋₆; o halo;

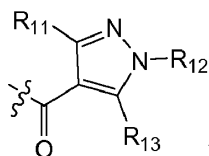
o



en la que R₁₀ es H; halo; o alquilo C₁₋₆;

o

5



10

en la que

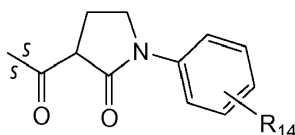
R₁₁ es H o alquilo C₁₋₆;

15

R₁₂ es H; alquilo C₁₋₆; o arilo opcionalmente sustituido con haloR₁₃ es H; alquilo C₁₋₆; o trihalo-alquilo C₁₋₆;

o

20



25

en la que

30

R₁₄ es H; alquilo C₁₋₆; o halo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada.

40

En realizaciones preferidas de la invención, A es CR₂. En otras realizaciones, A es N. En algunas realizaciones de la invención, B es CR₂. En aún otras realizaciones, B es N. En realizaciones preferidas, A es CR₂ y B es CR₂. En otras realizaciones, A es N y B es CR₂. En otras realizaciones, A es CR₂ y B es N. En aún otras realizaciones, A es N y B es N.

45

En las realizaciones en las que A y/o B son CR₂, cada R₂ es independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -OH, -O-alcarilo o trihalo-alquilo. Preferentemente, R₂ es H o halo, preferentemente F. En otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. En aún otras realizaciones R₂ es -OH. En aún otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -O-alcarilo, por ejemplo, bencilo. Como alternativa, cada R₂ es independientemente trihalo-alquilo, por ejemplo, trifluorometilo.

50

55

En realizaciones preferidas de la invención, cada R₂ es independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -OH, -O-alcarilo o trihalo-alquilo. Preferentemente, R₂ es H o halo, preferentemente F. En otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. En aún otras realizaciones R₂ es -OH. En aún otras realizaciones, cada R₂ es independientemente -O-alcarilo, por ejemplo, bencilo. Como alternativa, cada R₂ es independientemente trihalo-alquilo, por ejemplo, trifluorometilo.

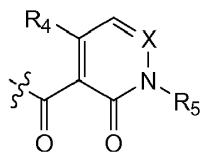
60

En algunas realizaciones, R₃ es H. En otras realizaciones, R₃ es halo, por ejemplo, F, Cl o Br.

65

En realizaciones preferidas de la invención, Q es

5



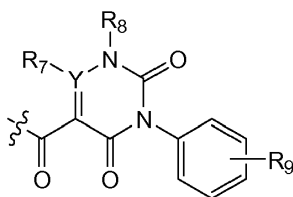
10 en la que X es CR₆ o N. Preferentemente, X es CR₆. En ciertas realizaciones, R₆ es H. En otras realizaciones, R₆ es -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En otras realizaciones de la invención, X es N.

15 En estas realizaciones, R₄ es preferentemente H. En otras realizaciones, R₄ es alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. En otras realizaciones, R₄ es halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En otras realizaciones más, R₄ es -O-alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆. En estas realizaciones, el alquileo incluye, preferentemente, 1, 2 o 3 carbonos y el O-alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Restos de --O-alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ incluyen, por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₃. En otras realizaciones, R₄ es -NH-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -NHCH₃ o -NHCH₂CH₃. En aún otras realizaciones, R₄ es -N(alquilo C₁₋₆)₂, por ejemplo, -N(CH₃)₂.

20 También en estas realizaciones, R₅ es arilo, preferentemente fenilo o naftilo. Alternativamente, R₅ es arilo, tal como fenilo o naftilo, sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En otras realizaciones, R₅ es arilo, tal como fenilo o naftilo, sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo y similares. En otras realizaciones, R₅ es alcarilo, por ejemplo, bencilo. En aún otras realizaciones, R₅ es alcarilo, por ejemplo, bencilo, sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, R₅ es alcarilo, por ejemplo bencilo, sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En algunas realizaciones de la invención, Q es

30



35

40 En algunas realizaciones, Y es C. En otras realizaciones, Y es N.

En realizaciones preferidas, R₇ es H. En otras realizaciones, R₇ es -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

45 En aún otras realizaciones, R₈ es H. En otras realizaciones, R₈ es alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆. En estas realizaciones, el alquileo incluye, preferentemente, 1, 2 o 3 carbonos y el O-alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Restos de -O-alquileo C₁₋₆-O-alcoxi C₁₋₆ incluyen, por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₃. En otras realizaciones, R₈ es -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo. En aún otras realizaciones, R₈ es alquileo C₁₋₆-O-alcarilo C₁₋₆. En estas realizaciones, el alquileo incluye, preferentemente, 1, 2 o 3 carbonos y el O-alcarilo C₁₋₆ es, por ejemplo, -O-bencilo. En aún otras realizaciones, R₈ es alquileo C₁₋₆-OH. En estas realizaciones, el alquileo incluye, preferentemente, 1, 2 o 4 carbonos.

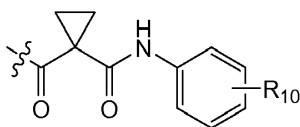
50

55 En algunas realizaciones, R₉ es H. En todavía otras realizaciones, R₉ es -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo. En aún otras realizaciones, R₉ es halo, por ejemplo, F, Cl o Br.

55

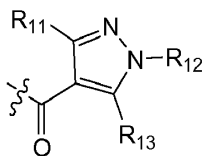
En algunas realizaciones de la invención, Q es

60



65 En estas realizaciones, R₁₀ puede ser H. En otras realizaciones, R₁₀ es halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, R₁₀ es alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En algunas otras realizaciones de la invención, Q es

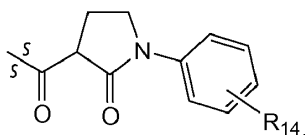


En dichas realizaciones, R_{11} es H. En otras realizaciones, R_{11} es -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En todavía algunas realizaciones, R_{12} es H. En otras realizaciones, R_{12} es -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo. En otras realizaciones, R_{12} es arilo, por ejemplo, fenilo o naftilo. En aún otras realizaciones, R_{12} es arilo, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br.

En otras realizaciones, R_{13} es H. En otras realizaciones, R_{13} es -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En aún otras realizaciones, R_{13} es trihalo-alquilo C_{1-6} , por ejemplo trifluorometilo.

En otras realizaciones de la invención, Q es



En estas realizaciones, R_{14} puede ser H. En otras realizaciones, R_{14} es -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo. En aún otras realizaciones, R_{14} es halo, por ejemplo, F, Cl o Br.

En otras realizaciones de la invención, Q es $-S(O)_2$ arilo, por ejemplo, $-S(O)_2$ fenilo o $-S(O)_2$ naftilo. En otras realizaciones, Q es $-S(O)_2$ arilo por ejemplo, $-S(O)_2$ fenilo o $-S(O)_2$ naftilo, en los que el arilo está sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En otras realizaciones, Q es $-S(O)_2$ arilo, por ejemplo, $-S(O)_2$ fenilo o $-S(O)_2$ naftilo, en los que el arilo es sustituido con alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En otras realizaciones, Q es piridilo. En aún otras realizaciones, Q es piridilo sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, Q es piridilo sustituido con $-C(O)NH$ -fenilo.

En otras realizaciones, Q es pirimidilo. El pirimidilo puede estar opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, Q es pirazinilo. El pirazinilo puede estar opcionalmente sustituido.

En aún otras realizaciones, Q es $-C(O)-NHC(O)$ -alcarilo, en la que el alcarilo es, por ejemplo, bencilo. En otras realizaciones, Q es $-C(O)-NHC(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo, por ejemplo, bencilo, está sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, Q es $-C(O)-NHC(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo, por ejemplo bencilo, está sustituido con alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En aún otras realizaciones, Q es $-C(S)-NHC(O)$ -alcarilo, en la que el alcarilo es, por ejemplo, bencilo. En otras realizaciones, Q es $-C(S)-NHC(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo, por ejemplo, bencilo, está sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, Q es $-C(S)-NHC(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo, por ejemplo bencilo, está sustituido con alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En otras realizaciones, Q es $-C(O)$ -alcarilo, en la que el alcarilo es, por ejemplo, bencilo. En aún otras realizaciones, Q es $-C(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo es, por ejemplo, bencilo, sustituido con halo, por ejemplo, F, Cl o Br. En otras realizaciones, Q es $C(O)$ -alcarilo, en el que el alcarilo es, por ejemplo, bencilo, sustituido con alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

En otras realizaciones, Q es $-C(O)NH$ -arilo, en la que el alcarilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo. En aún otras realizaciones, Q es $-C(O)NH$ -arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con halo, por

ejemplo F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, Q es C(O)NH-arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En aún otras realizaciones, Q es C(O)NH-arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares.

5 En otras realizaciones, Q es -C(O)-O-arilo, en la que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo. En aún otras realizaciones, Q es -C(O)-O-arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con halo, por ejemplo F, Cl o Br. En aún otras realizaciones, Q es C(O)-O-arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. En aún otras realizaciones, Q es C(O)O-arilo, en el que el arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, sustituido con alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares.

En algunas realizaciones, R₁ es H.

15 En otras realizaciones, R₁ es halo, por ejemplo, F, Cl o Br.

En otras realizaciones, R₁ es con -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo.

20 En otras realizaciones, R₁ es -alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares.

En algunas realizaciones, R₁ es piridilo. En otras realizaciones, R₁ es piridilo opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, R₁ es pirimidinilo. En otras realizaciones, R₁ es pirimidinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es pirazinilo. En otras realizaciones, R₁ es pirazinilo opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, R₁ es pirazolilo. En otras realizaciones, R₁ es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es imidazolilo. En otras realizaciones, R₁ es imidazolilo opcionalmente sustituido.

35 En algunas realizaciones, R₁ es isoxazolilo. En otras realizaciones, R₁ es isoxazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es oxazolilo. En otras realizaciones, R₁ es oxazolilo opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones, R₁ es tiazolilo. En otras realizaciones, R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es isotiazolilo. En otras realizaciones, R₁ es isotiazolilo opcionalmente sustituido.

45 En algunas realizaciones, R₁ es morfolinilo. En otras realizaciones, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es piperazinilo. En otras realizaciones, R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido.

50 En algunas realizaciones, R₁ es piperidinilo. En otras realizaciones, R₁ es piperidinilo opcionalmente sustituido.

55 En algunas realizaciones, R₁ es tetrahidropiranilo. En otras realizaciones, R₁ es oxazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es pirrolidinilo. En otras realizaciones, R₁ es pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

60 En algunas realizaciones, R¹ es 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiranilo. El 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiranilo puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R¹ es 1,1-dióxido de tiomorfolinilo. El 1,1-dióxido de tiomorfolinilo puede estar

65

En algunas realizaciones, R₁ es pirrolidinil-ona. La pirrolidinil-ona puede estar opcionalmente sustituida.

En algunas realizaciones, R₁ es piperidinil-ona. La piperidinil-ona puede estar opcionalmente sustituida.

5 En algunas realizaciones, R₁ es -NH-arilo, por ejemplo, -NH-fenilo o -NH-naftilo. En otras realizaciones, R₁ es -NH-arilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, R₁ es -NH-piridilo. En otras realizaciones, R₁ es --NH-piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R₁ es -NH-pirimidilo. En otras realizaciones, R₁ es NH-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, R₁ es C(O)NH-alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, R₁ es -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂.

En algunas realizaciones, R₁ es -NHS(O)₂alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₁ es -N(alquilo C₁₋₆)S(O)₂alquilo C₁₋₆.

20 En algunas realizaciones, R₁ es -NHC(O)alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₁ es -N-alquilo C₁₋₆C(O)O-alquilo C₁₋₆.

25 En algunas realizaciones, R₁ es -NHC(O)alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₁ es -N-alquilo C₁₋₆C(O)N(alquilo C₁₋₆).

En algunas realizaciones, R₁ es -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆.

30 En algunas realizaciones, R₁ es -N-alquilo C₁₋₆C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂.

En algunas realizaciones, R₁ es -NHC(O)piperazinilo. En algunas realizaciones, R₁ es -NHC(O)piperazinilo opcionalmente sustituido.

35 En algunas realizaciones, R₁ es -N-alquilo C₁₋₆C(O)-piperazinilo. En algunas realizaciones, R₁ es -N-alquilo C₁₋₆C(O)-piperazinilo opcionalmente sustituido.

40 Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

45 Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplo de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

50 "Alcoxi C₁₋₆" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alquileno" se refiere al radical divalente de un grupo alquilo. Los ejemplos incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y similares. Los grupos alquileno pueden estar opcionalmente sustituidos.

55 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a grupos carbociclilo aromáticos, incluidos hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

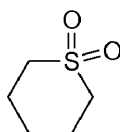
60 Tal como se usa en el presente documento, "alcarilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo arilo. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen grupos bencilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos aralquilo tienen de 7 a 11 átomos de carbono.

65 Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a F, Cl, Br y I.

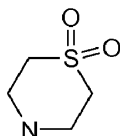
Como se usa en el presente documento, "halo-alquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplo de grupos halo-alquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y similares. Un grupo alquilo en el que tres de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno se puede denominar "trihalo-alquilo". Un ejemplo de grupo trihalo-alquilo es CF_3 .

Como se usa en el presente documento, "sustituido" se refiere a cuando al menos un átomo de hidrógeno de un grupo químico se reemplaza por un resto no hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes incluyen - OH, oxo (= O), alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, alcarilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , morfolinilo, piperazinilo, N-alquilo C_{1-6} , piperazinilo o dioxolanilo.

Como se usa en el presente documento, "1,1-dióxido de tetrahidrotiopiraniilo" se refiere a la fracción



Como se usa en el presente documento, "1,1-dióxido de tiomorfolinilo" se refiere a la fracción



Los términos químicos anteriores se pueden combinar para hacer referencia a restos que contienen una combinación de grupos químicos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 se encuentran listas de sales adecuadas.

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir AXL y/o cMet cinasas. La inhibición de una o ambas de estas cinasas se ha asociado con el tratamiento del cáncer, por ejemplo, leucemia, cáncer de colon, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de mama y cáncer cerebral. Como tales, los compuestos de la invención, o las composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención, son útiles para el tratamiento del cáncer.

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden administrar por diversas rutas que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal, y se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica.

10 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (I) anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

15 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, de aproximadamente 40 de malla.

20 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente: agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

25 Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación una cantidad apropiada de ingrediente activo. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede incluir de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede incluir de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg del ingrediente activo.

30 El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

35 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Por ejemplo, los compuestos utilizados en los métodos farmacéuticos de la invención se pueden administrar a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. En otra realización, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Los compuestos de la invención pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, debe entenderse que la cantidad y el momento de administración del compuesto administrado en realidad será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

40 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones preformulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa de forma uniforme a lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito con anterioridad que contiene de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

45 Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o, de otro modo, formar en compuesto para proporcionar una forma de dosificación, dando la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y una dosificación externa, estando el último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una

50

55

60

65

capa entérica que sirve para aguantar la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar la liberación. Se pueden usar varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, de modo que dichos materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

10 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede fijarse a una tienda facial o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal, desde dispositivos que liberan la formulación de una manera apropiada.

15 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente ya afectado por una enfermedad concreta, en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se denomina "cantidad terapéuticamente eficaz". Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad o afección que se esté tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

20 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden empaquetar par usar tal cual o liofilizadas, estando la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y, lo más preferentemente, de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación sales farmacéuticas.

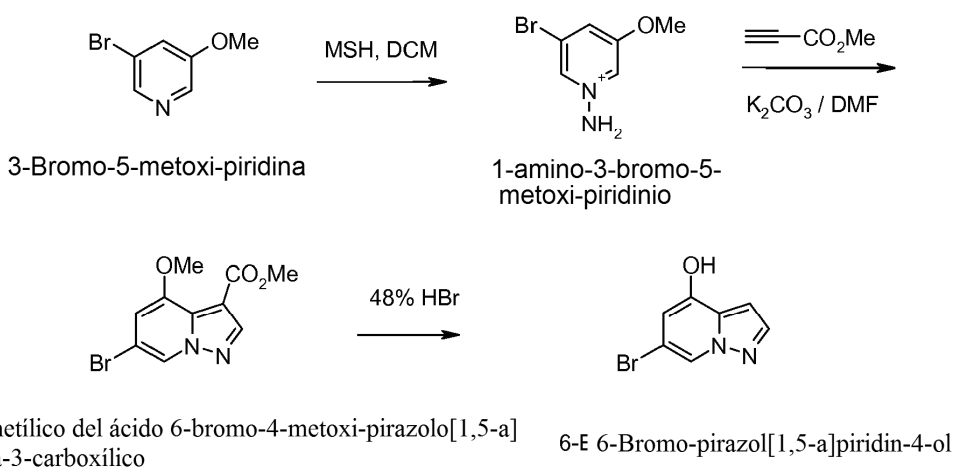
25 La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio de la prescripción médica. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo con modelos animales o *in vitro*.

30 La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, que comprenden uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los componentes del kit farmacéutico convencional, tal como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Instrucciones, bien como insertos o como etiquetas, lo que indica cantidades de los componentes que se van a administrar, guías para administración y/o guías para mezclar los componentes, pueden también estar incluidos en el kit.

35 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica y a la vista de la siguiente descripción y esquemas.

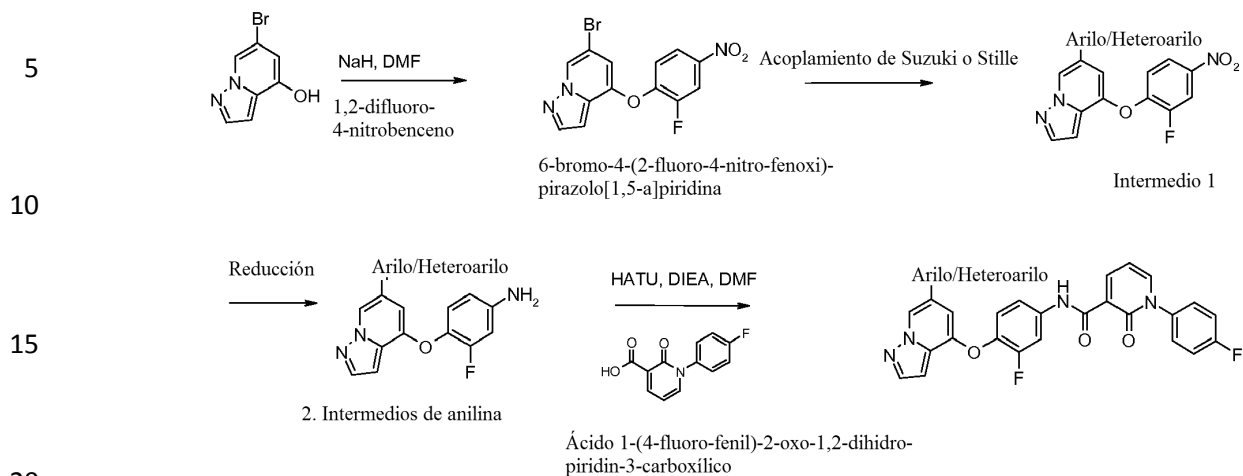
La síntesis de intermedio 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (véase, por ejemplo, el documento WO10/017047), y la ruta general para los intermedios pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol 6-sustituídos se describe en el Esquema 1 a continuación. La adición dipolar de éster metílico de acetileno a 1-amino-3-bromo-5-metoxi-piridinio dio el éster metílico del ácido 6-bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico como producto principal. El éster metílico del ácido 4-bromo-6-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico menor se separó mediante cromatografía en columna. El éster metílico del ácido 6-bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico se hidrolizó, se sometió a descarboxilación y O-desmetilación en una reacción de un recipiente a 48 % de reflujo de HBr para producir 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol. El pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol se sintetizó comenzando con 3-benciloxipiridina usando el procedimiento de la literatura (Heterocycles, 1996, 43, 2249).

Esquema 1. Síntesis de intermedios de pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol



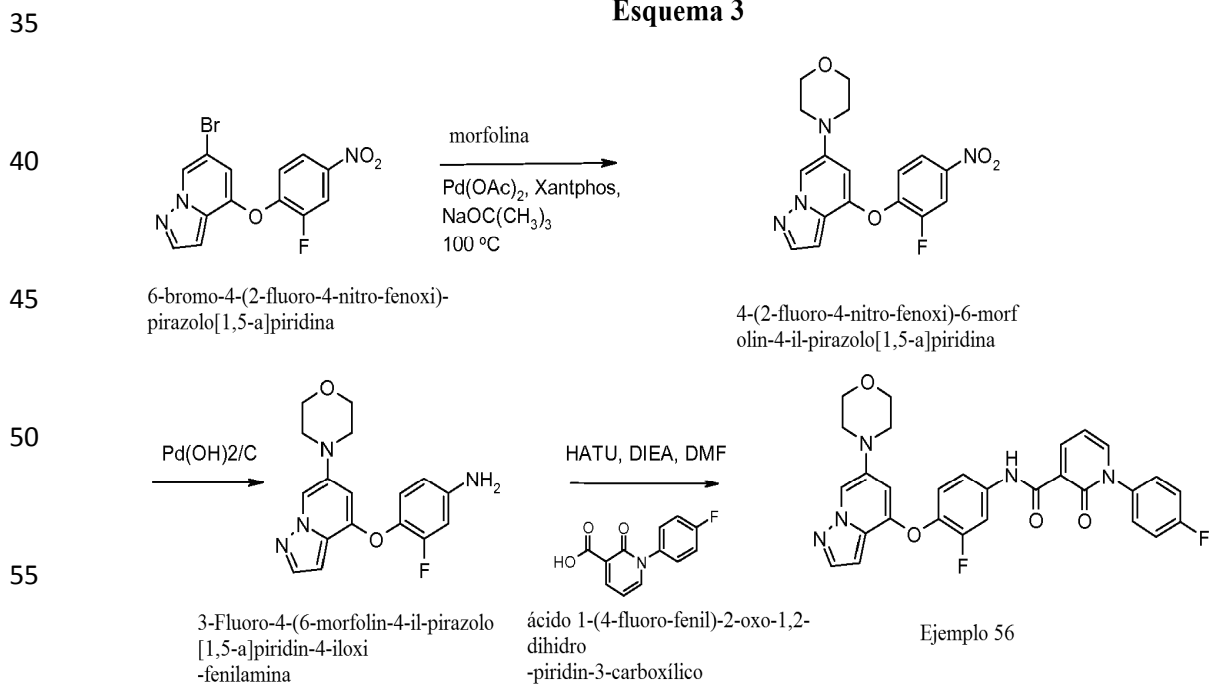
Los esquemas 2 - 7 resumen la síntesis de compuestos de pirazolopiridina 6 - sustituidos de la invención. El Esquema 2 describe una ruta general a los objetivos 6-aril y heteroaril pirazolo[1,5-a]piridina a través de la química de acoplamiento de Suzuki o de Stille. La alquilación de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol con 1,2-difluoro-4-nitrobenceno con hidruro de sodio en DMF produjo 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Comenzando con otros 4-fluoronitrobenzenos sustituidos (por ejemplo, 4-fluoro-3-metoxi-1-nitro-benceno, 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno, 4-fluoro-1-nitro-2-trifluorometilbenceno, 4-fluoro-2-metil-1-nitro-benceno, etc.) da entrada a ejemplos sustituidos en el anillo central. El acoplamiento del intermedio nitro-bromo con un aril o heteroaril-estaño o ácido borónico en condiciones de acoplamiento de Stille o Suzuki produce el intermediario de nitro 1. El intermediario de nitro puede reducirse al intermedio 2 de anilina usando procedimientos estándar, tales como hidrogenación catalítica (Pd/C o hidróxido de paladio/C), dihidrato de cloruro de estaño (II) o cinc y cloruro de amonio. Los ejemplos de amida finales de la invención se pueden sintetizar acoplando productos intermedios de anilina con ácidos carboxílicos, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, DCC, EDCI, TBTU, HOBT, BOP, PyBOP y DIEA para producir los ejemplos diana. Los métodos de formación de amida estándar adicionales tales como *vía* las anilinas con anhídridos de ácido o cloruro de ácido producirían los ejemplos diana.

Esquema 2



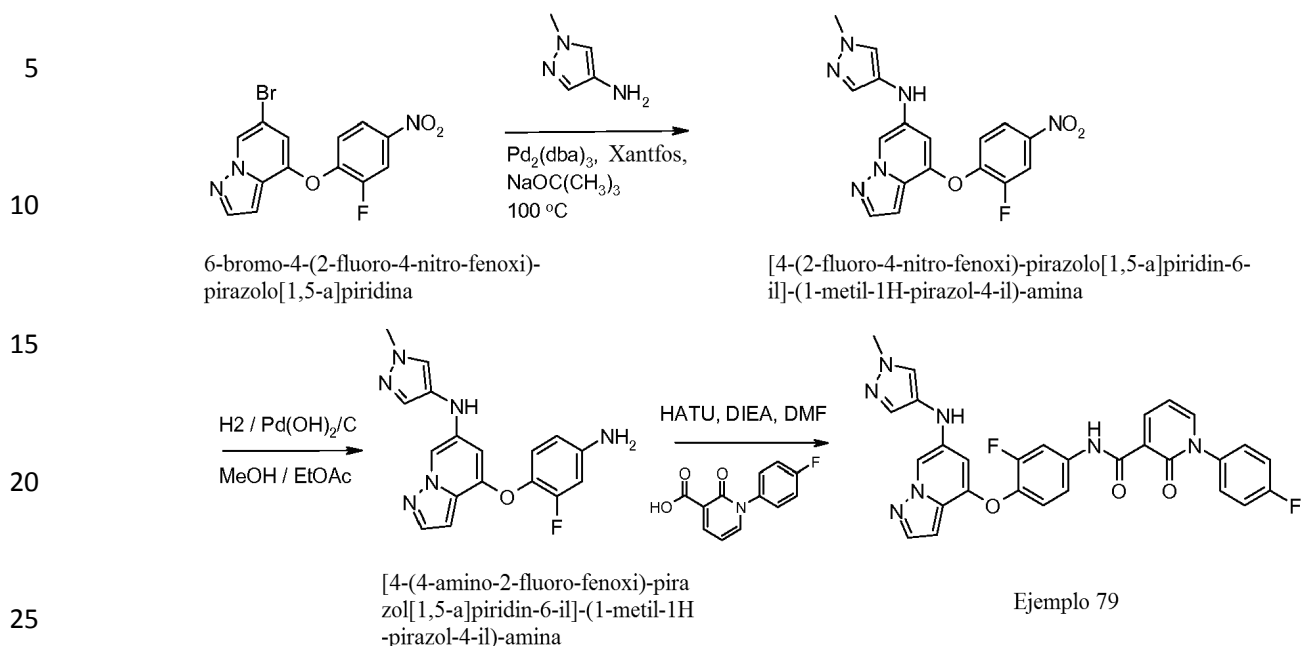
El esquema 3 describe una ruta general a ejemplos 6-heterocíclicos usando la química de acoplamiento de Buchwald como se demostró con Ila morfolina en el ejemplo 56. El acoplamiento de Buchwald de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y morfolina produjo 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridina. La reducción del nitro al intermedio de anilina y la formación de amida se realizó como se ha descrito previamente en el ejemplo 56. Las aminas heterocíclicas en lugar de morfolina incluyen, por ejemplo, piperidina, pirrolidina, piperazina, 4,4-difluoropiperidina, 3,3-difluoropirrolidina, 1, 4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, tiomorfolina, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona producirían los ejemplos diana de la invención. Los ejemplos heterocíclicos no aromáticos también se pueden sintetizar mediante el acoplamiento del reactivo de vinilborónico o estaño heterocíclico (reacción de Suzuki o Stille); por ejemplo éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico o 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano.

Esquema 3



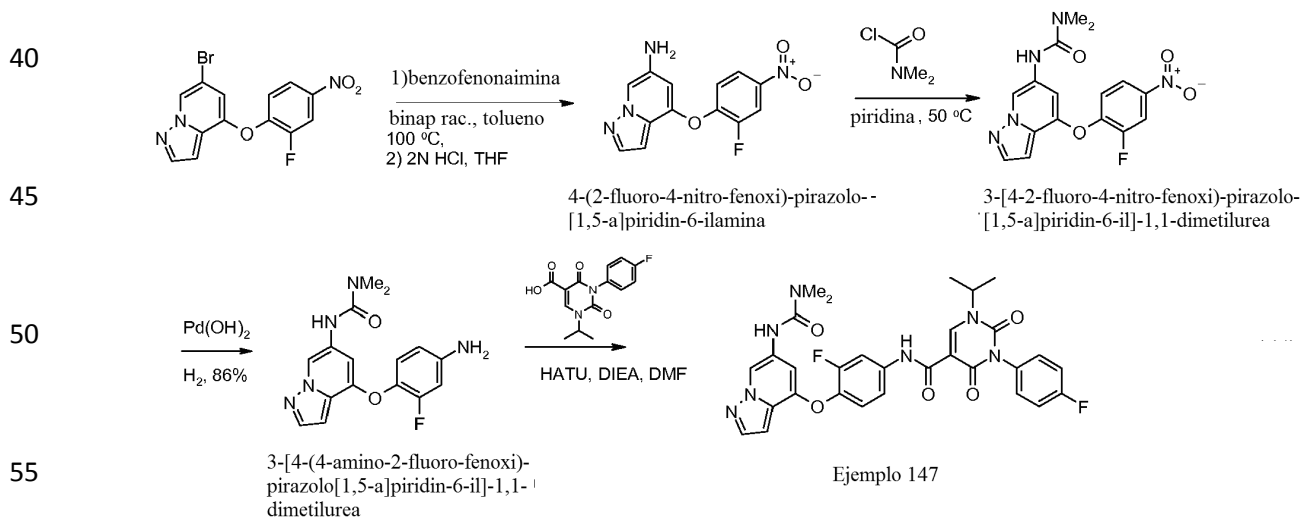
El esquema 4 describe el procedimiento general para ejemplos de arilaminas o heteroarilamina usando condiciones de Buchwald comenzando con un intermedio de 6-bromo-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Las anilinas, anilinas sustituidas o heteroarilaminas son sustratos adecuados demostrados en los ejemplos.

Esquema 4

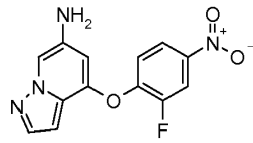


El esquema 5 describe rutas a ejemplos sustituidos con 6-urea como se ejemplifica en el ejemplo 147. La reacción de acoplamiento de Buchwald con un intermedio 6-bromo-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y benzofenona imina, seguido por hidrólisis ácida produce el intermedio 6-amino. La reacción de la amina con un cloruro de carbamoilo, por ejemplo cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo o isocianatos, produce compuestos de nitro-urea de la invención. La reducción del grupo nitro seguido del acoplamiento de amida como se describe previamente produce compuestos de la invención. Como se muestra en el Esquema 6, de maneras similares, también se pueden sintetizar 6-amidas, carbamatos, sulfonamidas y sulfamidas intermedias usando el procedimiento descrito.

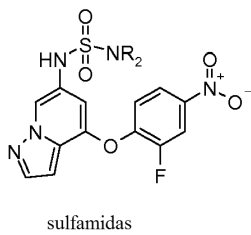
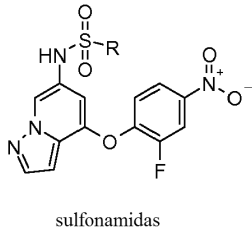
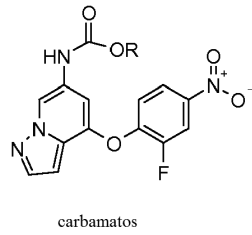
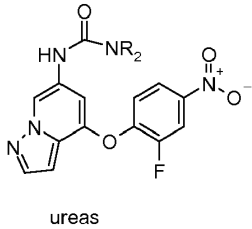
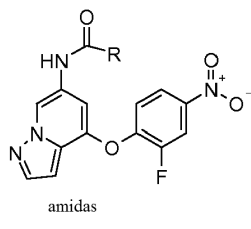
Esquema 5



Esquema 6

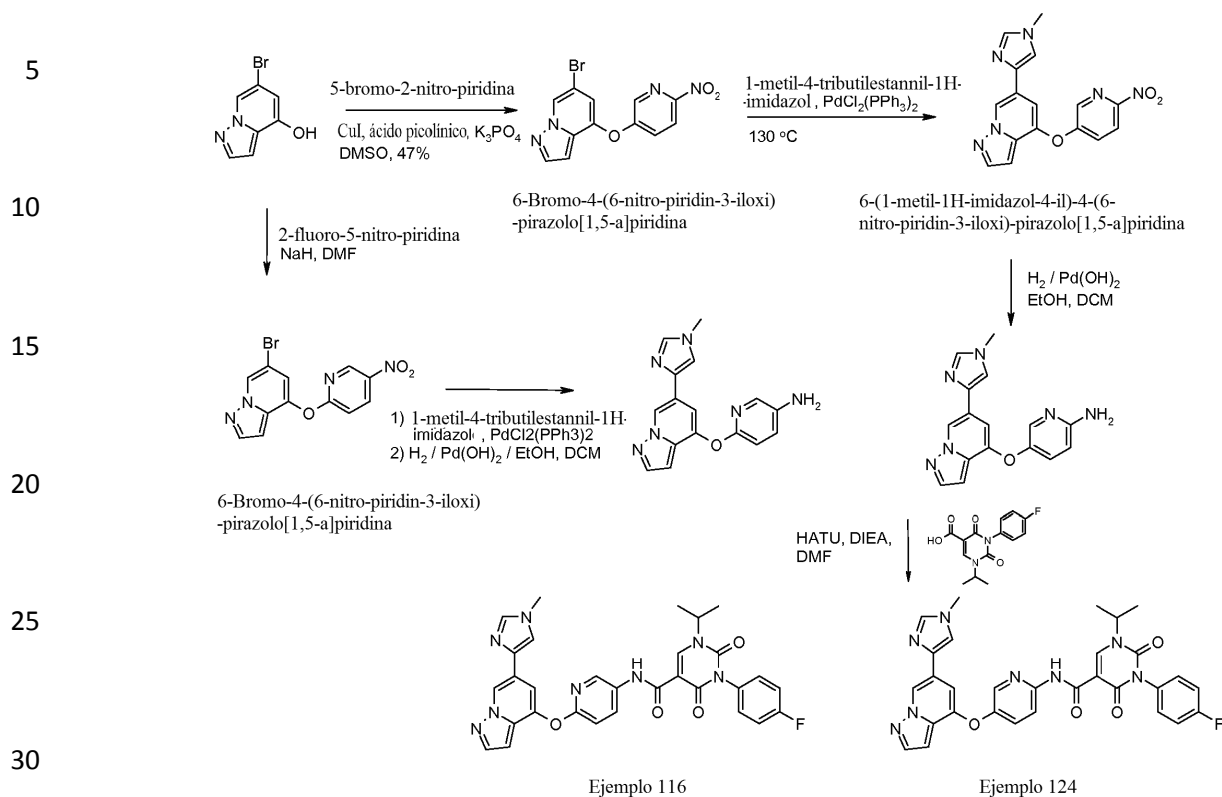


4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina



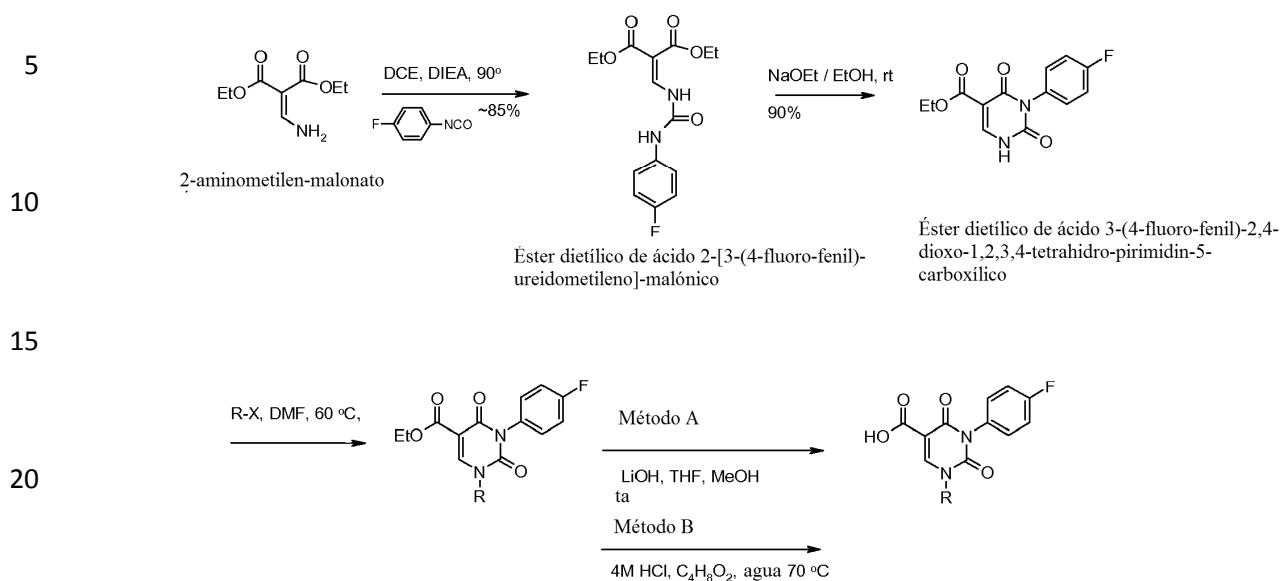
El esquema 7 describe las rutas sugeridas para los compuestos de piridilo del anillo central de la invención. La alquilación de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol con -2-fluoro-5-nitropiridina produce el isómero de 6-bromo-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo [1, 5-a]piridina. El acoplamiento mediado por cobre de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 5-bromo-2-nitro-piridina produce el isómero de 6-bromo-4-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. La reducción de nitro en el intermedio de anilina y el acoplamiento de amida produce, por ejemplo, regioisómeros de piridina, ejemplo 116 y ejemplo 124.

Esquema 7



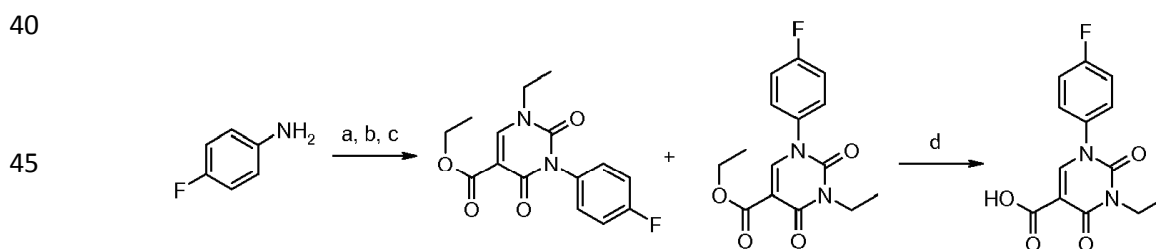
Los ácidos 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílicos para el acoplamiento de amida se pueden sintetizar como se esquematiza en el esquema 8. Comenzando con un 2-aminometilmalonato y reaccionando con cualquier isocianato de arilo, heteroarilo o alquilo apropiado, produce ésteres de ácido ureidometileno-malónico. Los ésteres de ácido ureidometileno-malónico se pueden ciclar usando una base, tal como KOH, NaOH o etóxido de Na en etanol para producir los ésteres de ácido N1-H-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Comenzando con un 2-aminometilmalonato N-sustituido produciría un éster de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico sustituido en N1. Comenzando con la sustitución en el malonato de metileno, por ejemplo el éster de ácido 2-(1-aminoetilideno)-malónico o el éster de ácido 2-(1-amino-2-ciclopropil-etilideno)-malónico produciría el correspondiente éter de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-metil-5-carboxílico o éster de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ciclopropilmetil-5-carboxílico. El intermedio N1-H puede alquilarse en condiciones estándar usando una base, por ejemplo K₂CO₃ en un disolvente tal como DMSO o DMF para producir el éster de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico N1-sustituido.

Esquema 8



Los ejemplos en los que las amidas de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico son N1 arilo o heteroarilo pueden sintetizarse como se describe en el Esquema 9. La reacción secuencial de 4-fluoroanilina con isocianato de etilo, después con etoximetilenmalonato de dietilo produjo éster etílico del ácido 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y éster etílico de ácido 3-etil-1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato. El isómero 1-(4-fluorofenil) se puede separar de la mezcla mediante cristalización. El ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico se puede producir en condiciones de hidrólisis básica o ácida. Los ejemplos en los que el éster de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico son N1 y N3 no sustituidos pueden estar mono- o dialquilados a partir del compuesto di-H usando condiciones estándar.

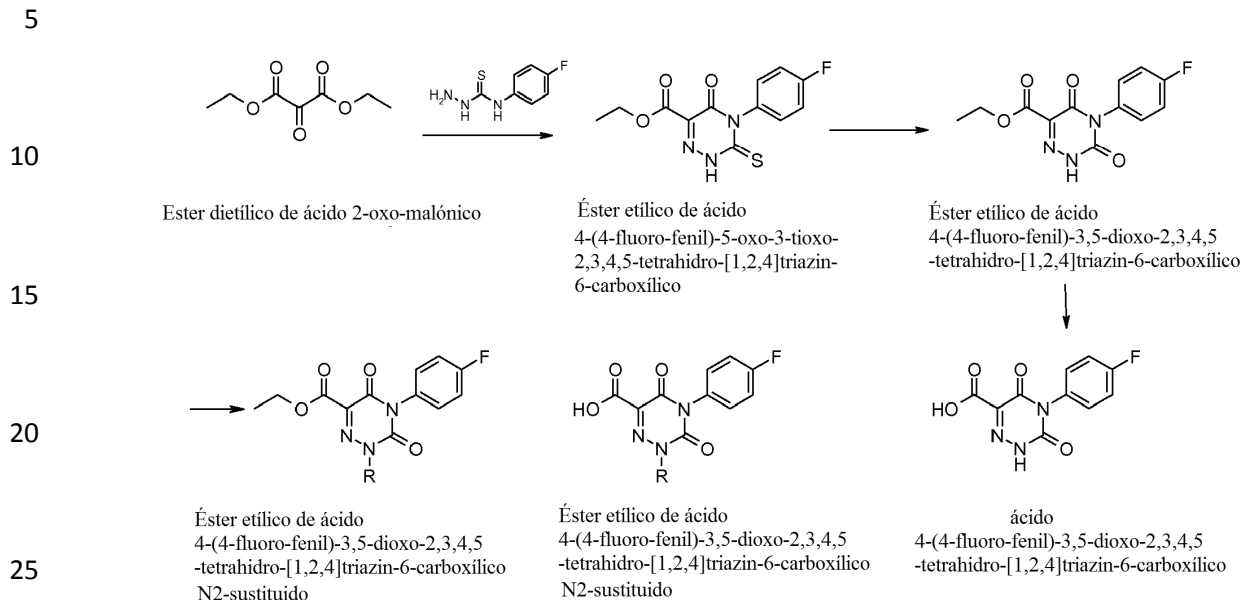
Esquema 9



a. isocianato de etilo, THF, 0 °C. b. etoximetilenmalonato de dietilo, NaOEt, EtOH, ta, 48 h. c. acetato de etilo/hexanos. D. LiPH 1N, MeOH, THF, 60 °C, 18h.

Los ésteres de ácido dioxo-2,3,4,5-tetrahidro- [1,2,4] triazina-6-carboxílico se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 10. La condensación de éster dietílico del ácido 2-oxo-malónico y 4-fluorofeniltiosemicarbazida produjo éster etílico del ácido 4-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro- [1,2,4] triazina-6-carboxílico. La oxidación con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno y ácido acético produce éster etílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro- [1,2,4] triazina-6-carboxílico. La alquilación en las condiciones descritas para ésteres de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico produjo ésteres etílicos de ácido 4-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carboxílico. Los ésteres etílicos del ácido 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-carboxílico N1 y/o N4 no sustituidos pueden alquilarse para producir los correspondientes ésteres etílicos de ácido 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carboxílico.

Esquema 10. Síntesis general de ácidos 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílicos



30 Los compuestos de la invención inhiben la AXL tirosina cinasa y/o la MET cinasa. Como tal, los compuestos de la invención son útiles para tratar el cáncer en un paciente. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar con compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, leucemia, cáncer de colon, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de mama o cáncer cerebral.

35 Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones entren dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

40 Ensayo de AXL cinasa

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad cinasa d AXL expresado en baculovirus humano recombinante se midió mediante TRF homogéneo (HTRF) usando el sistema de ensayo KinEASE™ de Cisbio en Optiplates blancas de 384 pocillos. El tampón de ensayo contenía DTT 1 mM, MnCl₂ 2 mM, DMSO al 2 %, tampón enzimático suplementario 50 nM y 1x tampón enzimático. Se añadió una concentración 2x de la mezcla de sustrato de tirosina cinasa (TK)-biotina/ATP hecha en tampón de ensayo a placas a 10 µl/pocillo usando Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Las concentraciones finales fueron sustrato TK -biotina 0,3 µM y ATP 1,3 µM. Los compuestos (100 ml), diluidos en DMSO al 100% en Biomek FX, (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA), se transfirieron a las placas de ensayo usando Biomek FX pintool (2,5 % de DMSO final en el ensayo). Se añadió una concentración 2x (final = 12 ng/ml) de GST-AXL (diluido en tampón de ensayo) a placas a 10 ul/pocillo usando Multidrop Combi. Las placas se sellaron, se agitaron brevemente y se incubaron a 25 °C durante 30 minutos. Una reserva 4x de estreptavidina-XL665 (final = 18,8 nM) y una reserva diluida a 1:100 de anticuerpo de TK-criptato se prepararon en tampón de detección HTRF y se mezclaron juntos justo antes de añadir 20 µl/pocillo en el Multidrop Combi. Las placas se sellaron, se agitaron brevemente y se incubaron a 25 °C durante 1 hora. La fluorescencia de la solución resultante se midió usando el lector de placas multimarcadores PerkinElmer EnVision™ 2102 (PerkinElmer, Waltham, MA) con una longitud de onda de excitación de 337 nm (láser) y longitudes de onda de emisión de 590 y 665 nm. Los datos en bruto se expresaron como la relación de 665/590 x 10.000.

60 Ensayo de C-MET cinasa

El ensayo de cMET cinasa se realizó en microplacas Fluotrac 200 HiBase de 384 pocillos utilizando el ensayo HTRF KinEASE descrito anteriormente para AXL, excepto que el volumen del ensayo se redujo a la mitad. La concentración de enzima fue de 8 ng/ml de cMET expresada en baculovirus humano recombinante, mientras que las concentraciones de sustrato fueron de 0,1 µM y 0,02 µM para el péptido biotinilado y el ATP, respectivamente.

En lugar del Multidrop Combi, se utilizó la estación de trabajo de microfluidos BioRAPTR® FRD (Beckman Coulter, Brea, CA) para la adición de reactivos.

Análisis de datos

5 Las curvas de inhibición para los compuestos se generaron representando el porcentaje de actividad de control frente al log₁₀ de la concentración del compuesto. Los valores de la CI₅₀ se calcularon mediante regresión no lineal usando la ecuación sigmoidea dosis-respuesta (pendiente variable) en GraphPad Prism de la siguiente manera.

10

$$y = \frac{\text{parte inferior}(\text{parte superior}-\text{parte inferior})}{(110(\log CI_{50}-x)+\text{Pendiente de Hill})}$$

15

donde y es la actividad cinasa en % a una concentración dada de compuesto, x es el logaritmo de la concentración de compuesto, parte inferior es la actividad cinasa control en % a la concentración de compuesto más alta examinada, y parte superior es la actividad cinasa control en % a la concentración más baja del compuesto examinada. Los valores para la parte inferior y la parte superior se fijaron en 0 y 100, respectivamente.

Métodos de síntesis general para los ácidos 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílicos

20

Método A: Ácido 1-ciclopropilmetil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

25

a) A éster dietílico de ácido 2-aminometilomalónico (16,7 g, 89,2 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo (10,6 ml, 93,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml, 320 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,1 ml, 98,1 mmol) y se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el sólido se recogió y se lavó con éter para dar la urea (24,5 g, 85%). P.f. = 198-200 °C; CLEM m/z = 347 (M + 23); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,57 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 10,41 (s, 1H), J = 12,45 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 4,24 (q, 2H, J = 7 Hz), 4,15 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,22-1,28 (m, 6H).

30

b) El éter dietílico de ácido 22- [3-(4-fluorofenil) ureidometileno] malónico (24 g; 70 mmol) se suspendió en etanol (100 ml) y se añadió NaOEt al 21 % en EtOH (41,7 ml, 112 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 4 horas, momento en el que la mezcla se volvió una suspensión espesa. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y ácido cítrico 1M. La capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido se trituró con éter-hexanos (1/3) para dar el éster etílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco. P.f. 206-8 °C; LCMS m/z = 279 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,0 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,29 (d, 2H, J = 3 Hz), 4,17 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz).

35

40

c) El éster etílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (3,50 g, 11,6 mmol), carbonato de potasio (3,22 g, 23,3 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (3,39 ml, 35,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentaron a 65 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ 1N, agua y salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. LCMS m/z = 333 (M + 1); RMN de ¹H (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 4H), 4,35 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,74 (d, 2H, J = 7 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

45

d) El aceite de la etapa c se disolvió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió 1 M de hidróxido de litio (10,6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla se concentró y se extrajo con Na₂CO₃ 1N (2X). La capa básica se acidificó con HCl 1N en un baño de hielo y el producto se recogió y se secó para dar ácido 1-ciclopropilmetil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco. LCMS m/z = 305 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 12,62 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 3,79 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,20 (m, 1H), 0,50-0,55 (m, 2H), 0,38-0,42 (m, 2H).

50

Método B: Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

55

a) El éster etílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (15 g, 54 mmol), carbonato de potasio (14,9 g, 108 mmol) y yoduro de isopropilo (10,8 ml, 108 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se calentaron a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se filtró. La capa de EtOAc se lavó con Na₂CO₃ 1N, agua y salmuera y se concentró. El producto se cristalizó en EtOAc-éter-hexanos para dar éster etílico del ácido [3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico como un blanco sólido (15,5 g, 90 %). P.f. 142-4 °C; LCMS m/z = 321 (M + 1), RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 4H), (4,91 (h, 1H, J = 6,8 Hz), 4,35 (q, 2, J = 7,2 Hz), 1,44 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

60

b) Al éster etílico del ácido [3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (15 g, 47 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (18,7 ml, 216 mmol) y agua (5 ml) y se calentó a 70 °C durante la

noche. El producto al enfriarse precipitó, se añadió agua adicional (~ 10 ml) y el producto se recogió y secó para dar ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco. P.f. 168-9 °C; CLEM m/z = 293 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,29-7,39 (M, 4H), 4,72 (h, 1H, J = 6,8 Hz), 1,38 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

5 c)
Los siguientes ácidos 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílicos demuestran la síntesis.

10 Ácido 3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 251 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 12,56 (b, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,29-7,38 (M, 4H).

15 Ácido 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. P.f. = 166-8 °C; LCMS m/z = 279 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,6 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 3,94 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 1,25 t, 3H, J = 7 Hz).

Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 265 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

20 Ácido 1-alil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 291 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 4H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,24-5,35 (m, 2H), 4,53 (m, 2H).

25 Ácido 3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1-pentil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 321 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

30 Ácido 1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 323 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 12,509 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,39-7,39 (m, 4H), 4,09 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,47 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,11 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

35 Ácido 1-(2-benciloxietil)-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. LCMS m/z = 385 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 12,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 9H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 5Hz).

Síntesis general de ácidos 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-carboxílicos

Ácido 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico.

40 Etapa a. Éster etílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico. Una mezcla de éster dietílico del ácido 2-oxo-malónico (2,5 ml, 16 mmol) y 4-fluorofenil-tiosemicarbazida (3,0 g, 16 mmol) en etanol (60 ml, 1000 mmol) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido separado se filtró, se lavó con etanol frío y se secó para dar 3,44 g (71 %). LCMS m/z = 296 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 7,35 (m, 4H), 4,30 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

45 Etapa b. Éster etílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico. A una solución de éster etílico del ácido 4-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico (11 g, 37 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) y ácido acético (40 ml, 700 mmol) se añadió 50 % de peróxido de hidrógeno acuoso (11 ml, 190 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, el disolvente se eliminó y el producto se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar, el disolvente se evaporó. El sólido obtenido se trituró con éter, se filtró y se lavó con éter frío para dar 9,85 g (95 %). LCMS m/z = 280 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 13,1 (s, 1H), 7,42-7,28 (2m, 4H), 4,29 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

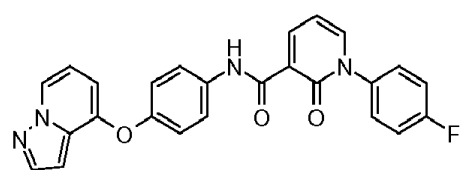
55 Etapa c. Éster etílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico. El éster etílico del ácido 4-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico (1000 mg, 4 mmol), yoduro de isopropilo (0,72 ml, 7,16 mmol) y carbonato de potasio (544 mg, 3,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentaron a 65 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano: EtOAc 3:1) para dar un sólido blanco (1,1 g, 96 %). LCMS m/z = 322 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 7,41-7,31 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,31-1,26 (superposición de t y d, 9H).

60

Etapa d. Ácido 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico. Se añadió ácido sulfúrico (10 ml, 200 mmol) cuidadosamente a una mezcla de éster etílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico (1100 mg, 3,4 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se volvió homogénea después de unos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente a hielo. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se extrajo repetidamente en EtOAc (3 x). La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto en forma de espuma (100 %). LCMS m/z = 294 (M + 1); RMN de ¹H (metanol d4) δ: 7,35-7,31 (2m, 4H), 4,95 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,41 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Usando el método para el ácido 4-(4-Fluorofenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazin-6-carboxílico se sintetizó el ácido 2-etil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazin-6-carboxílico. LCMS m/z = 280 (M + 1); RMN de ¹H (metanol d4) δ: 7,34-7,18 (m, 4H), 4,10 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 1

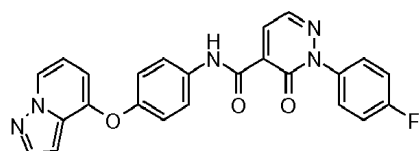


Etapa 1. 4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina.

A pirazol[1,5-a]piridin-4-ol (1,00 g, 7,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio, (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,447 g, 11,2 mmol) a 0 °C. Después de 0,5 horas, se añadió 4-fluoronitrobenceno (1,16 g, 8,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió 1 ml de agua y la mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con 1 M de solución de carbonato de sodio (25 ml), agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (EtOAc/hexanos del 25 % al 60 %). El intermediario nitro se disolvió en EtOAc y MeOH (1:1, 25 ml) y se hidrogenó con 20 % de Pd(OH)₂/C, 50 % húmedo (0,1 g, 0,09 mmol) en un aparato Parr durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se concentró para dar un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,21 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,93 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 7,2 Hz), LCMS m/z = 226 (M + 1), 6,66 (2H, s), 6,60 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,31 (1H, d, J = 7 Hz), 3,67 (bs, 2H).

Etapa 2. [4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. A hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (162 mg, 0,36 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,0994 g, 0,426 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,98 mmol). Después de 0,5 horas, se añadió 4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,080 g, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de Na₂CO₃ 2N, agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). El producto se trituró con MeOH-éter para dar un sólido blanco. P.f. = 172-4 °C; LCMS m/z = 441 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 11,94 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,0 (s, 1H), 9,76 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,4-7,44 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,58 (m, 2H).

Ejemplo 2

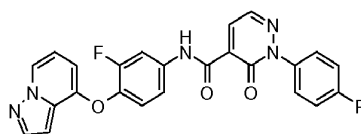


Etapa 1. Se sintetizó 3-fluoro-4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina usando los métodos para 4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. LC/MS m/z = 244 (M + 1).

Etapa 2. [4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-piridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 4-(pirazolop[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 220-2 °C; LCMS m/z = 442 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 11,55 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,37 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,38-7,42 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,56 (s, 1H).

Ejemplo 3

5

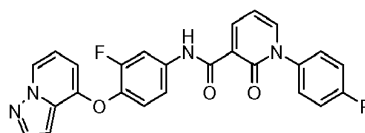


10 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-piridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 209-10 °C; LCMS m/z = 460 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 11,66 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 8,38 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,0 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,35-7,43 (m, 3H), 6,79 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 6,69 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

15

Ejemplo 4

20

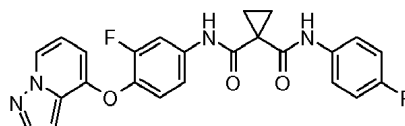


25 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridazin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 214-5 °C; LCMS m/z = 459 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,08 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,0-8,03 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,4-7,47 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

30

Ejemplo 5

35

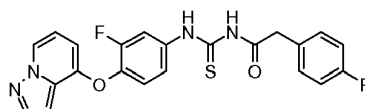


40 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. El producto se cristalizó en éter-hexanos para dar un sólido blanco. P.f. = 78-80 °C; LCMS m/z = 449 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,3 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,6 (bs, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (m, 1H).

45

Ejemplo 6

50



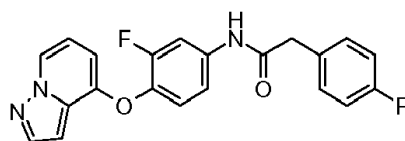
55 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-acetil]-3-[3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-tiourea. A una solución de tiocianato de sodio (0,03455 g, 0,4262 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se añadió cloruro de (4-fluoro-fenil)acetilo (0,0584 ml, 0,426 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió a 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,0864 g, 0,355 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). Esta mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 2N, agua y salmuera, después se secó (MgSO₄). El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (25 %-50 % de EtOAc-hexanos) para dar el ejemplo 6 y el ejemplo 7.

60 Datos del ejemplo 6: P.f. = 143-5 °C; LCMS m/z = 439 (M + 1); RMN de ¹H DMSO δ: 12,42 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 3,8 (s, 2H).

Ejemplo 7

65

5

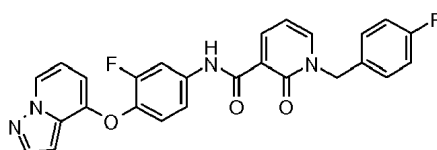


10 2-(4-Fluoro-fenil)-N-[3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-acetamida. P.f. = 160-2 °C; RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,46 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,16 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,7 (s, 1H), 6,4 (d, 1H, 7,6 Hz), 3,67 (s, 2H).

15 Ejemplo 8

15

20

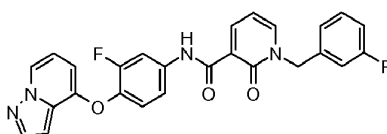


25 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 192-4 °C; LCMS m/z = 473 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,2 (s, 1H), 8,49 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,0 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,34 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,2 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 6,8 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,7 (m, 2H), 6,5 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,3 (s, 2H).

30 Ejemplo 9

30

35

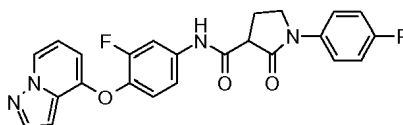


40 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(3-fluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(3-fluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 195-7 °C; LCMS m/z = 473 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,17 (s, 1H), 8,47-8,52 (m, 2H), 8,33 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 8,0-8,02 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 6,79 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,69-6,72 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, J = 7 Hz), 5,34 (s, 2H).

45 Ejemplo 10

45

50



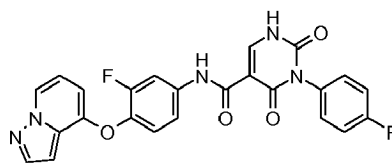
55 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó utilizando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-ácido carboxílico mediante los métodos para el ejemplo, 1. P.f. = 162-3 °C; LCM m/z = 449 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,62 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,25 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,7 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,89-3,93 (m, 2H), 3,77 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 2,38-2,44 (m, 2H).

60 Ejemplo 11

60

65

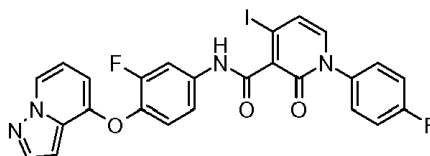
5



10 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirimidin-5-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-
 (4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. El producto se
 15 cristalizó en MeOH para dar un sólido blanco. P.f. = 300 °C; LCMS m/z = 476 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,4
 (bs, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 6H), 6,78 (t, 1H, J = 7,2, 14 Hz), 6,69 (s, 1H),
 6,43 (d, 1H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 12

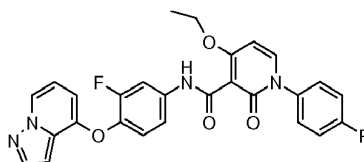
20



25 [3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-
 piridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-
 (4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 90-2 °C; LCMS
 m/z = 585 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,1 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 12 Hz),
 30 7,4 -7,6 (m, 3H), 7,38-7,48 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75-6,79 (m, 1H), 7,2 (bs, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 13

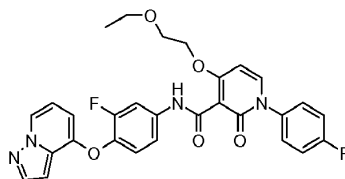
35



40 Sal de TFA de [3-fluoro-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-etoxi-1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-
 1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Al ejemplo 12 (0,05 g, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) se
 añadió 4 M de etóxido sódico en etanol (0,043 ml, 0,17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4
 horas, la mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 2N, agua y salmuera, después se secó
 45 (MgSO₄). El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar un sólido blanco como la sal
 de TFA. P.f. 230-2 °C; LCMS m/z = 503 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,5 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,0 (s,
 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 3H), 6,76 (t, 1H, J = 7,2, 14 Hz), 6,7 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 7,6
 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,26 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 6,7, 13,5 Hz).

Ejemplo 14

55

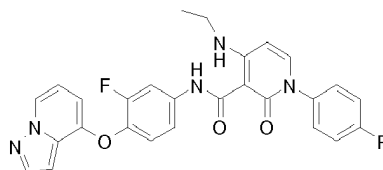


60 [3-fluoro-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-(2-etoxi-etoxi)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando el ejemplo 12 y 2-etoxietanol mediante los métodos del
 ejemplo, 13 P.f. 76-80 °C; LCMS m/z = 547 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,55 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,0
 (s, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 3H), 6,77 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,42
 (m, 1H), 4,3 (bs, 2H), 3,66 (b, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,0 (t, 3H, J = 7,4, 14 Hz).

65

Ejemplo 15

5



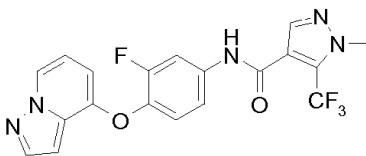
10

[3-fluoro-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-etilamino-1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando el ejemplo 12 y etilamina mediante los métodos del ejemplo, 13 P.f. del sólido blanco 114-118 °C; LCMS m/z= 502 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 13,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,7 (d, 1H, j = 8,6 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 7,45 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 7,45 Hz), 3,42 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

15

Ejemplo 17

20



25

[[4-(pirazolo [1, 5-a] piridin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. = 92-3 °C; LCMS m/z = 402 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,4 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,98 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 8, 14 Hz), 6,54-6,58 (m, 2H), 4,05 (s, 3H).

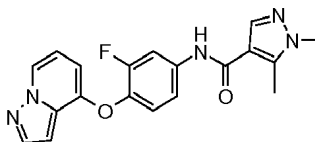
30

Los siguientes ejemplos 18-21 se sintetizaron usando los métodos para el ejemplo 17 y el ácido pirazol apropiado.

35

Ejemplo 18

40

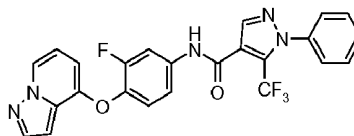


[4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. P.f. = 172-3 °C; LCMS m/z = 428 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 9,94 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8,4, 16 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7,3, 14,6 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 2,5 (s, 3H).

45

Ejemplo 19

50



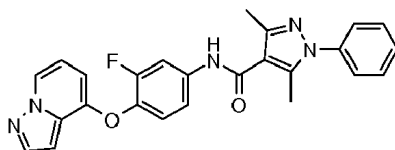
[4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico. P.f. = 195-6 °C; LCMS m/z = 464 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,6 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7, 14 Hz), 6,56-6,59 (m, 2H).

60

Ejemplo 20

65

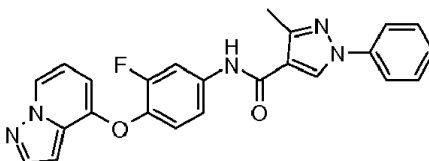
5



10 [4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico. P.f. = 206-7 °C; LCMS m/z = 424 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 9,92 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,47-7,56 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 7, 14 Hz), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 21

15

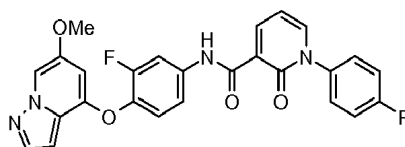


20

25 [4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico. P.f. = 204-5 °C; LCMS m/z = 410 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 9,95 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,51-7,58 (m, 5H), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7,2, 14 Hz), 6,60 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 22

30

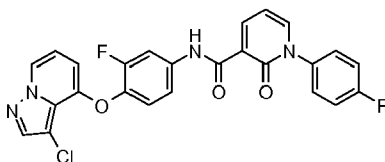


35

40 [3-fluoro-4-(6-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridazin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridazin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo P.f. = 174-8 °C; LCMS m/z = 489 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,03 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 23

45



50

55 Etapa 1. 3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol. A pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (1,0 g, 7,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml, 200 mmol) se añadió N-clorosuccinimida (1,99 g, 14,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido que precipitó se recogió para dar 900 mg como un sólido gris. El disolvente se concentró y el sólido se trituró con ACN y se recogió para dar 300 mg. El material se combinó (1,2 g, 90 % de rendimiento). LCMS m/z = 169 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 10,68 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,95 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 7 Hz).

60

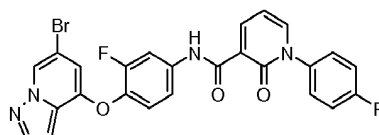
65 Etapa 2. 3-Cloro-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (1,2 g, 7,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,43 g, 11 mmol) a 0 °C. Después de 0,5 horas, se añadió gota a gota 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (1,2 g, 7,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 2N, agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (EtOAc del

25 al 60 %/hexanos, columna de gel de sílice). LCMS m/z = 308 (M + 1); RMN de ^1H DMSO) δ : 8,70 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,00 (t, 1H).

5 Etapa 3. 4-(3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina. A 3-cloro-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,800 g, 2,60 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió cinc (1,7 g, 26 mmol) y cloruro de amonio (0,695 g, 13 mmol) simultáneamente. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de Na_2CO_3 1N, agua y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un sólido de color pardo. LCMS m/z = 278 (M + 1).

10 [4-(3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridazin-3-carboxílico. [4-(3-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se acoplaron usando métodos para el Ejemplo 1. P.f. = 139 – 140 °C; LCMS m/z = 493 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO) δ : 12,01 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,15 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 14 Hz), 7,6 (m, 2 H), 7,42 (m, 3 H), 7,28 (t, 1 H, J = 7 Hz), 6,84 (t, 1 H, 7 Hz), 6,73 (t, 1 H, J = 7,14 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 24

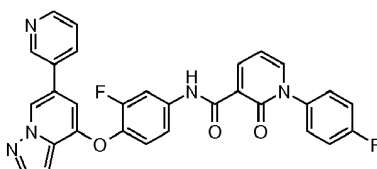


25 Etapa 1. 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (2,0 g, 9,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (32 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,564 g, 23,5 mmol). Después de agitar 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (1,14 ml, 10,3 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de carbonato de sodio 1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (20 % de EtOAc/hexanos) para producir 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (2,02 g, 61 %) como un sólido amarillo, P.f. = 132-133 °C, LCMS m/z = 353 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 9,05 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (q, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H)

35 Etapa 2. 4-(6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina. A 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,200 g, 0,568 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml) a 0 °C se añadió cinc (0,3714 g, 5,680 mmol) y cloruro de amonio (0,152 g, 2,84 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera y se concentró para producir 4-(6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (0,075 g; 41 %) como un sólido amarillo. P.f. 132-133 °C; LCMS m/z = 323 (M + 1), RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 9,05 (t, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,11 (q, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H) 7,16 (d, 1 H), 6,68 (dd, 1H)

45 Etapa 3. [4-(6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido (4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 4-(6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. = 265-266 °C; LCMS m/z = 538 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 12,01 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,57, 8,59 (dd, 1H, J = 2,1, 7,2 Hz), 8,12, 8,14 (dd, 1H, J = 2,2, 6,6 Hz), 8,02-8,06 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 0,9, 2,4 Hz), 6,74 (m, 1H), 6,53 (s, 1H).

Ejemplo 25

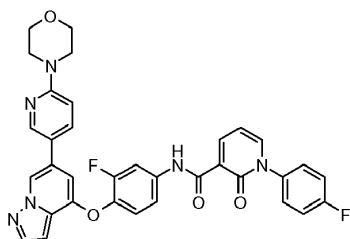


60 Etapa 1. 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. En un matraz Schlenk bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió acetato de paladio (0,0128 g, 0,0568 mmol) y trifetilfosfina (0,0596 g, 0,227 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Después de 5 minutos, se añadieron, sucesivamente, 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1; 0,200 g, 0,568 mmol), ácido 3-piridilborónico (0,0873 g, 0,710 mmol), N,N-dimetilformamida (6 ml) y 1,0 M de carbonato de sodio (1,70 ml, 1,70 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. La capa de DCM se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % a 70 % de EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-piridin-3-il-

pirazolo[1,5-a]piridina. (0,180 g, 91 %). El intermedio nitro se disolvió en EtOAc (15 ml) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno con 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % húmedo (50 mg) a 40 psi durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se concentró para producir 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,160 g, 88 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 321 (M + 1). Este material se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. Sólido blanco, P.f.= 223-225 °C; LCMS m/z = 536 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H, J = 2,12, 6,49 Hz), 8,12 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,63 (m, 2H) 7,49-7,41 (m, 5H) 6,94 (s, 1H), 6,75 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,72 (dd, 1H).

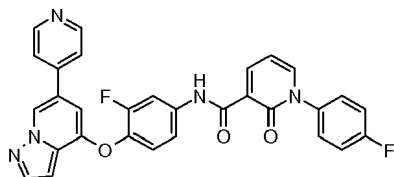
Ejemplo 26



Etapa 1. 3-fluoro-4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-morfolina y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 25. LCMS m/z = 406 (M + 1). RMN de ¹H (DMSO) δ: 8,74 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 6,67 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 2H), 6,41-6,44 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,47 (m, 4H).

Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. Sólido blanco, P.f.= 265-266 °C; LCMS m/z = 621 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H, J = 2,1, 7,3 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 2,1, 6,3 Hz), 8,02 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 2,50, 12,9 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 2,50, 9,3 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,72 (t, 1H, J = 6,95 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,69 (t, 4H, J = 9,8 Hz) 3,47 (t, 4H, J = 5,09, 9,8 Hz).

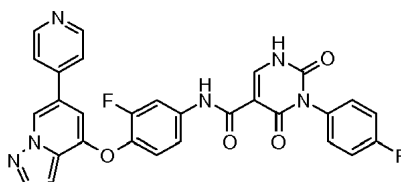
Ejemplo 27



Etapa 1. 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando ácido 4-piridilborónico y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 25. Sólido de color pardo, LCMS m/z = 321 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 9,04 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 8,60 (dd, 2H, J = 1,84, 4,15 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,20 Hz), 7,10 (t, 1H, 9,9 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 0,9, 2,2 Hz), 6,62 (s, 1H), 6,53 (dd, 1H, J = 2,7, 13,3 Hz), 6,44 (dd, 1H, 2,7, 8,8 Hz), 5,47 (s, 2H)

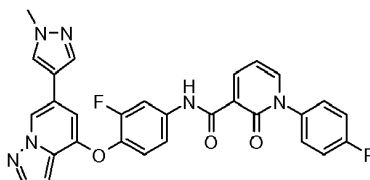
Etapa 2. [3-fluoro-4-(6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. Sólido de color pardo, P.f.= 209-210 °C; LCMS m/z = 536 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,09 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,59 (m, 3H), 8,13 (m, 2H) 8,04 (dd, 1H, J = 2,30, 12,96 Hz), 7,73 (dd, 2H, J = 1,50, 4,43 Hz), 2,60 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (m, 2H)

Ejemplo 28



[3-fluoro-4-(6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-Fluoro-4-(6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico mediante los métodos para el ejemplo 1. Sólido de color blanco, P.f. 357-358 °C, LCMS m/z = 553 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,39 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H) 9,13 (m, 1 H) 8,59 (dd, 2 H, J = 1,8, 4,9 Hz) 8,45 (s, 1 H) 8,12 (d, 1H, J = 2.4 Hz) 7,98 (dd, 1H, J = 2,7, 13,1 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 1,6, 4,5 Hz), 7,31-7,47 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H, J = 0,9, 2,3 Hz).

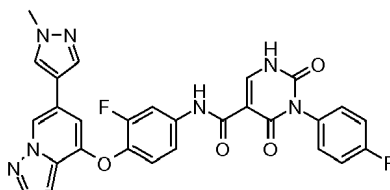
Ejemplo 29



Etapa 1. 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. En un matraz Schlenk bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió acetato de paladio (0,0159 g, 0,0710 mmol) y trifetilfosfina (0,0745 g, 0,284 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 5 minutos, se añadieron, sucesivamente, 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,25 g, 0,71 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,185 g, 0,887 mmol), N,N-dimetilformamida (8 ml, 100 mmol) y 1,0 M de solución de carbonato de sodio (2,13 ml) se añadieron sucesivamente. La reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de celite y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % a 70 % de EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. (0,20 g, 80 %). LCMS m/z = 354 (M + 1). El nitro intermedio y 20 % Pd (OH)₂/C, 50 % húmedo (10:40:50), (50 mg) en EtOAc y MeOH (1:1, 30 ml) se hidrogenó en un Parr a 40 psi bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se concentró para dar un aceite. LCMS m/z = 324 (M + 1). Este material se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. = 204-6 °C; LCMS m/z = 539 (M + 1). RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,57, 8,60 (dd, 1H, J = 2,2, 7,3 Hz), 8,12-8,14 (m, 2H), 8,01, 8,04 (dd, 1H, J = 2,2, 12,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,31-7,46 (m, 4H), 7,71-7,76 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J = 2 Hz), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 30

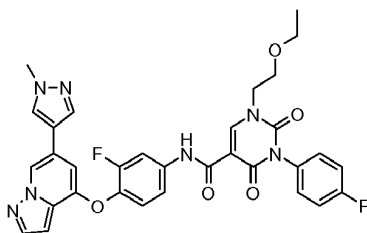


{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. (sal de HCl) 248-250 °C; LCMS m/z = 556 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,54 (d, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,99 (m, 3H), 7,29-7,46 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,8 (s, 3H).

Ejemplo 31

5

10



15

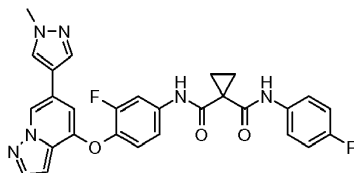
20

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-(2-etoxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(2-etoxietol)-3,4-(fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. = 216-8 °C; LCMS m/z = 628 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO) δ : 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,15 (t, 2H, J = 6Hz), 3,81 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 5Hz), 3,51 (q, 2H, J = 7Hz), 1,13 (t, 3H, J = 7Hz).

Ejemplo 32

25

30



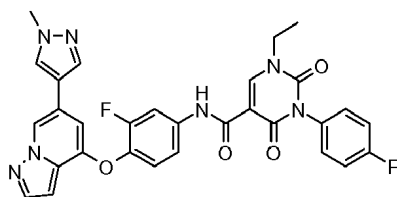
35

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P.f. > 125 (grados) °C; LCMS m/z = 529 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO) δ : 10,33 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,82 (s, 4H), 1,46 (d, 4H, J = 6,1 Hz).

Ejemplo 33

40

45



50

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.

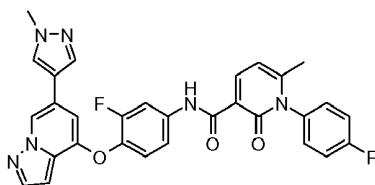
55

60

A ácido 1-etil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico (0,044 g, 0,17 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,065 g, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 20 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,31 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se añadió 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,05 g, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de Na_2CO_3 1N, agua y solución de NaCl, después se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó mediante trituración con MeOH, se recogió y se secó a 65 °C al vacío para dar 60 mg (60 %) como un sólido blanco. P.f. = 260-2 °C; LCMS m/z = 584 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO) δ : 11,00 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 2,2Hz), 4,01 (q, 2H, J = 7Hz), 3,81 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7Hz).

65 Ejemplo 34

5

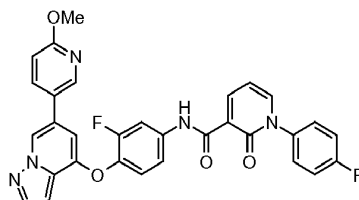


10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. = 216-8 °C; LCMS m/z = 553 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,31 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,71-6,74 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,09 (s, 3H).

15

Ejemplo 35

20



25

30 Etapa 1. 3-fluoro-4-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando ácido 2-metoxipiridin-5-borónico y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 29. Sólido de color pardo, LCMS m/z = 351 (M + 1).

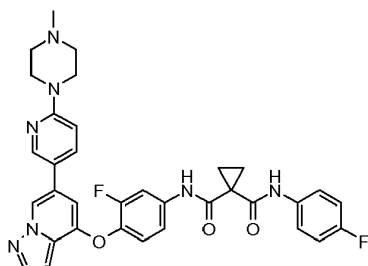
30

35 Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. = 167-9 °C; LCMS m/z = 566 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,1 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,01-8,05 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 4H), 6,86 (m, 2H), 6,66-6,72 (m, 2H), 3,9 (s, 3H).

35

Ejemplo 36

45



50

55 Etapa 1. 3-fluoro-4-[6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazina y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 29. LCMS m/z = 419 (M + 1). RMN de ¹H (DMSO) δ: 8,82 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72, 7,75 (dd, 1H, J = 2,3, 9,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,42-6,54 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

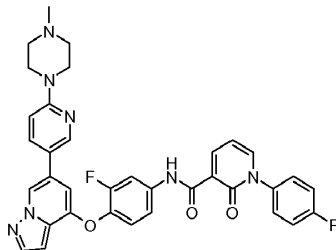
55

60 Etapa 2. (3-fluoro-4-[6-[6-(4-metil-piperazin-il)-piridin-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil)-amida (4-fluorofenil)-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-[6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)carbamoil)-ciclopropanocarboxílico mediante los métodos para el ejemplo 33. P.f. = >80 (grados) °C; LCMS m/z = 624 (M + 1). RMN de ¹H (DMSO) δ: 10,39 (bs, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,93, 7,95 (dd, 1H, J = 3, 9,4 Hz), 8,85, 8,88 (dd, 1H, J = 2,8, 13 z), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, J =

60

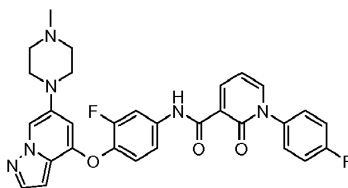
8,8 Hz), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 14 Hz), 3,46 (d, 2H, J = 8Hz), 3,23 (t, 2H, J = 12 Hz), 3,06 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,46 (d, 4H, J = 5Hz).

Ejemplo 37



(3-fluoro-4-{6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi}-fenil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando (3-fluoro-4-{6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi}-fenil)-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. = 228-30 °C; LCMS m/z = 634 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,0 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56, 8,58 (dd, 1H, J = 2,4, 8,6 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,12,8,14 (dd, 1H, J = 2,4, 7 Hz), 7,96-8,04 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,73 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,38 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 14Hz), 3,44 (d, 2H, 12 Hz), 3,28 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,8 (d, 3H), 1,46 (d, 4H, J = 5Hz).

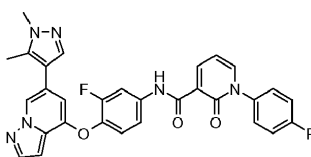
Ejemplo 38



Etapa 1. 3-Fluoro-4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. En un matraz Schlenk bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió (2'-diciclohexilfosfonil-bifenil-2-il)-dimetilamina (0,0447 g, 0,114 mmol), 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,200 g, 0,568 mmol), 1-metilpiperazina (0,126 ml, 1,14 mmol), acetato de paladio (0,0128 g, 0,0568 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,0819 g, 0,852 mmol) en xilenos (8 ml, 20 mmol). El tubo se purgó 3 veces con nitrógeno y luego se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 1N, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO (EtOAc en hexanos del 25 % al 90 %). Las fracciones se concentraron y el material se usó directamente en la siguiente etapa. El nitro intermedio y 20 % Pd (OH)₂/C, 50 % húmedo (10:40:50), (25 mg) en EtOAc y MeOH (1:1, 30 ml) se hidrogenó en un Parr a 40 psi bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se concentró para dar un aceite. LCMS m/z = 342 (M + 1).

Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(4-metil-piperazin-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil)-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-1-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. = 167-9 °C; LCMS m/z = 557 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,1 (s, 1H), 9,85 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 6Hz), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 13Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2Hz), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,73 (t, 1H, J = 6,8Hz), 6,58 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 2Hz), 3,62 (d, 2H, J = 12Hz), 3,45 (d, 2H, J = 11 Hz), 3,12-3,18 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

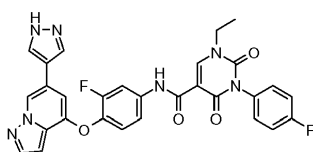
Ejemplo 39



Etapa 1. 4-[6-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 29. LCMS m/z = 338 (M + 1).

Etapa 2. {[6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 4-[6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. 124-6 °C; LCMS m/z= 553 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,1 (s, 1H), 8,57,8,59 (dd, 1H, J = 2,1, 7,5 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,11, 8,13 (dd, 1H, J = 2,1, 6,6 Hz), 8,00-8,04 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,46 (m, 4H), 6,73 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,51 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

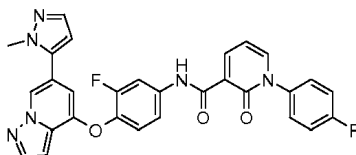
Ejemplo 40



Etapa 1. 3-fluoro-4-[6-(1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Este intermediario se sintetizó usando ácido 3-1H-pirazolborónico y 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)pirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 24, intermedio de la etapa 1) mediante el procedimiento para la etapa 1 del ejemplo 29. Sólido de color pardo, LCMS m/z = 309 (M + 1).

Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 3-fluoro-4-(6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 33. P.f. > 175 (grados) °C; LCMS m/z = 570 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,83 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 13 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,0 (q, 2H, J = 7,4Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,4Hz).

Ejemplo 41



Etapa 1. 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (2,0 g, 9,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,94 g, 24 mmol). Se añadió gota a gota en agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente, 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (1,1 ml, 10,3 mmol) y se agitó 4 horas más a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10-30 % de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 2,6 g, 77 %. LCMS m/z = 353 (M + 1).

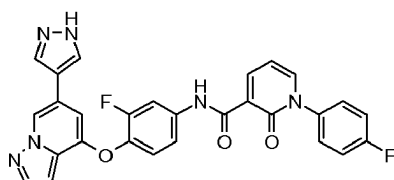
Etapa 2. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. Se cargó un matraz Schlenk con acetato de paladio (0,03 g, 0,11 mmol), trifetilfosfina (0,12 g, 0,45 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó durante 5 minutos hasta que se volvió amarillo brillante. 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,2 g, 0,57 mmol), ácido 5-(1-metil-1H-pirazol) borónico (0,09 g, 0,68 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml), y solución de carbonato de sodio 1 M (1,1 ml, 1,14 mmol) se añadieron sucesivamente y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró a través de Celite y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10-50% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,08 g, 41%. LCMS m/z = 354 (M + 1).

Etapa 3. 3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,08 g, 0,23 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (2 ml) en

una atmósfera de nitrógeno se añadió 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) (0,07 g, 0,05 mmol) y se hidrogenó a 40 psi en un Parr durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano/metanol y se concentró para dar 0,08 g, cuantitativo; LCMS m/z = 324 (M + 1).

5
Etapa 4. {3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. A una mezcla de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,06 g, 0,26 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,1 g, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadió 3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,08 g, 0,23 mmol) y se calentó a 65-80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,04 g, 28 %. P.f. = 142-145 °C; LCMS m/z = 539 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,36-7,46 (bm, 4H), 6,74 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 42



Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(1H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y éster terc-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxílico usando el método de Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 340 (M + 1).

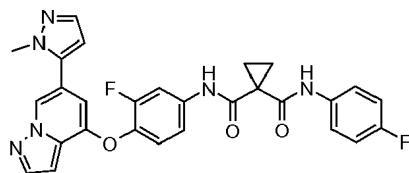
Etapa 2. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirazol-1-carboxílico. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,14 g, 0,40 mmol) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,81 mmol), di-terc-butildicarbonato (0,1 g, 0,44 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 0,17 g, 97 %. LCMS m/z = 440 (M + 1).

Etapa 3. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirazol-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirazol-1-carboxílico y 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) usando el método de hidrogenación descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 410 (M + 1).

Etapa 4. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-{[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirazol-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirazol-1-carboxílico y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. LCMS m/z = 625 (M + 1).

Etapa 5. {3-fluoro-4-[6-(1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. A éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-{[1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonil]-amino}-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]pirazol-1-carboxílico (0,17 g, 0,28 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a 25-40 °C durante 1 hora, se concentró, se disolvió en diclorometano, se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 10%/diclorometano) y se concentró para dar 0,06 g, 42 %. P.f. = 210 °C; LCMS m/z = 525 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 13,00 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (brm, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,55 (m, 1H).

Ejemplo 43



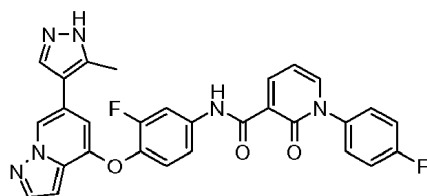
5
10 Etapa 1. 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 1,2-difluoro-4-nitro-benceno usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 1. LCMS m/z = 353 (M + 1).

15 Etapa 2. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y ácido 5-(1-metil-1H-pirazol)borónico usando el método Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 354 (M + 1).

20 Etapa 3. 3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. El compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridina y 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 324 (M + 1).

25 Etapa 4. {3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida-(4-fluorofenil)-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. El compuesto se sintetizó usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. A una mezcla de ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (0,07 g, 0,31 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,12 g, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadió 3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,09 g, 0,28 mmol) y se agitó a 80 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) y se concentró para dar 0,01 g, 7%. P.f. = 70 °C; LCMS m/z = 529 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,32 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,45 (m, 4H).

35 Ejemplo 44



40 Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil)1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando el método Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 354 (M + 1).

50 Etapa 2. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina y di-terc-butildicarbonato utilizando el método de protección de boc descrito en el ejemplo 42, etapa 2. LCMS m/z = 454 (M + 1).

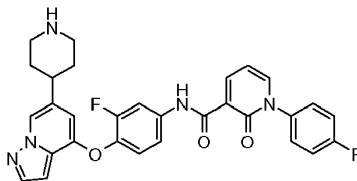
55 Etapa 3. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico y 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de hidrogenación descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 424 (M + 1).

60 Etapa 4. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico y ácido 1-(4-

fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. LCMS m/z = 639 (M + 1).

Etapa 5. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-5-metil-pirazol-1-carboxílico y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico el método de desprotección de boc descrito en el ejemplo 42, etapa 5. LCMS m/z = 539 (M + 1). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,73 (m, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 2,31 (m, 3H).

Ejemplo 45



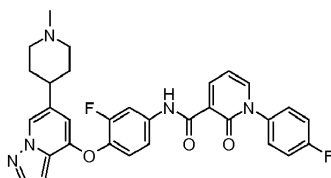
Etapa 1. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y éster terc-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico usando el método de Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 455 (M + 1).

Etapa 2. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y 20 % de Pd (OH) $_2$ /C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) usando el método de hidrogenación descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 427 (M + 1).

Etapa 3. Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piperidin-1-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piperidin-1-carboxílico y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. LCMS m/z = 642 (M + 1).

Etapa 4. [3-fluoro-4-(6-piperidin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]piperidin-1-carboxílico y ácido trifluoroacético usando el método de desprotección de boc descrito en el ejemplo 42, etapa 5. 94 °C; LCMS m/z = 542 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).

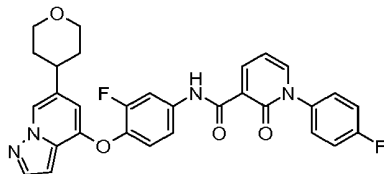
Ejemplo 46



{3-fluoro-4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 45. A [3-fluoro-4-(6-piperidina)-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,05 g, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,09 ml, 1,1 mmol)/metanol (4 ml)/ácido acético (0,02 ml, 0,37 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió formaldehído (0,01 ml, 0,46 mmol), seguido de cianoborohidruro sódico (0,03 g, 0,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,02 g, 39%. P.f. = 83-85 °C; LCMS m/z = 556 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,40-

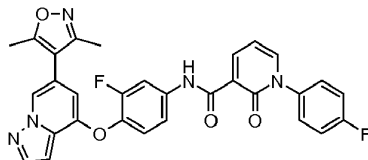
7,47 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 47



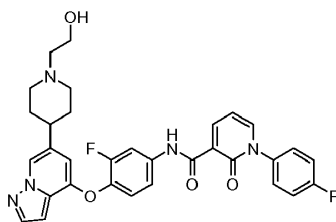
{3-fluoro-4-[6-(tetrahidro-piran-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41. P.f. = 90 °C; LCMS m/z = 543 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 48



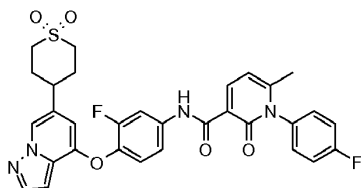
{4-fluoro-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi-3-fluorofenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41. P.f. = 97-100 °C; LCMS m/z = 554 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, J = 2,2 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 2,2 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 6,74 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 49



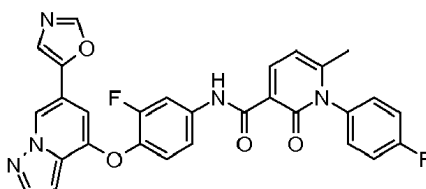
(3-fluoro-4-{6-[-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 45. A [3-fluoro-4-(6-piperidin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico (0,07 g, 0,12 mmol) en metanol (5 ml) se añadió óxido de etileno (0,03 ml, 0,6 mmol) (enfriado a -78 °C en forma de un líquido) (exceso añadido) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró (monitorizada mediante LCMS). El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/DCM) y se concentró para dar 0,04 g, 50 %. P.f. = 92-94 °C; LCMS m/z = 586 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,93 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,01 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 50



5
 {4-[6-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-ilo)-pirazolo[[1,5-a]piridin-4-ilo]i]-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 41. A {3-fluoro-4-[6-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]i]-fenil]-amida de ácido 1-(fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,12 g, 0,21 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 77 % de mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico: (0,1 g, 0,44 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se lavó con solución de carbonato de sodio 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) y se concentró para dar 0,04 g, 28%. P.f. = 280 °C, LCMS m/z = 605 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,05 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,35 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,48 (br m, 5H), 7,33 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 51

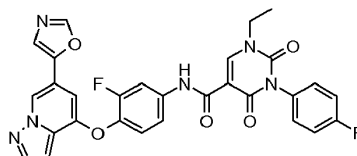


20
 Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-oxazol usando el método Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 341 (M + 1).

25
 Etapa 2. 3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo)fenilamina. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridina (0,12 g, 0,34 mmol) en acetato de etilo (5 ml)/etanol (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (0,69 g, 3,1 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se agitó con una solución de hidróxido de sodio 1N, a continuación, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 0,09 g, 81 %. LCMS m/z = 311 (M + 1).

30
 Etapa 3. [3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo)fenil]-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo)fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 90 °C; LCMS m/z = 540 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,06 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (br m, 6H), 6,78 (m, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 52

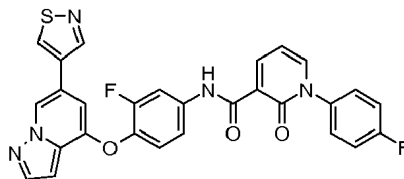


35
 [3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo)fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo)fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 51. P.f. = 276 °C; LCMS m/z = 571 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,01 (br m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (br m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 53

65

5



10

15

Etapa 1. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isotiazol. A un matraz Schlenk secado al horno cargado con 6-bromo-isotiazol (0,5 g, 3,1 mmol), 4,4,5,5,4,4,5,5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (0,85 g, 3,4 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,28 g, 0,31 mmol), triciclohexilfosfina (0,17 g, 0,61 mmol), acetato de potasio (0,9 g, 9,14 mmol), seguido de 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de celite, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto. LCMS $m/z = 212 (M + 1)$.

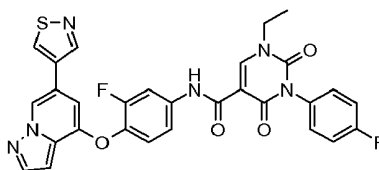
20

25

Etapa 2. [3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin 3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 51. P.f. = 213 °C; LCMS $m/z = 542 (M + 1)$; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,08 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,32-7,45 (br m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,66 (m, 1H).

Ejemplo 54

30



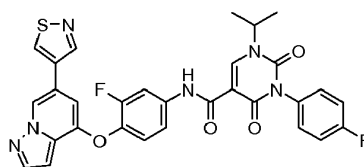
35

40

[3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 53. P.f. = 242 °C; LCMS $m/z = 587 (M + 1)$; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,32-7,47 (br m, 6H), 7,02 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1 \text{ Hz}$).

Ejemplo 55

45



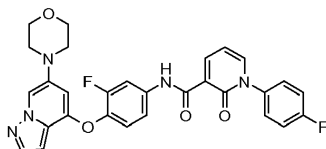
50

55

[3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 53. P.f. = 125-128 °C; LCMS $m/z = 601 (M + 1)$; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,00 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,31-7,47 (br m, 6H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, $J = 6,8 \text{ Hz}$).

Ejemplo 56

60



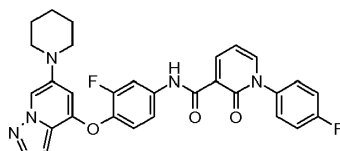
65

Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridina. A un matraz Schlenck secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,25 g, 0,72 mmol), morfolina (0,31 g, 3,61 mmol), acetato de paladio (0,03 g, 0,14 mmol), (2'-diclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (0,11 g, 0,29 mmol), terc-butóxido de sodio (0,21 g, 2,16 mmol) y xilenos (10 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 138 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (0,5-1% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,07 g, 25 %. LCMS m/z = 359 (M + 1).

Etapa 2. 3-fluoro-4-(6-morfolin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. El compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridina y 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) usando el método de hidrogenación descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 329 (M + 1);

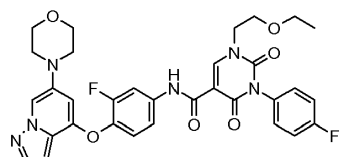
Etapa 3. [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 92-95 °C; LCMS m/z = 544 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,53 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).

Ejemplo 57



[3-fluoro-4-(6-piperidin-1-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El siguiente compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-piperidin-1-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 56. P.f. = 93 °C; LCMS m/z = 542 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

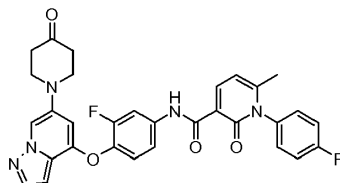
Ejemplo 58



[3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-etoxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 56. Al ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-etoxietil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico (0,04 g, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio (0,05 g, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadió 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-d] piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,04 g, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,02 g, 20%. P.f. = 79-83 °C; LCMS m/z = 633 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (brm, 3H), 6,49 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,68 (m, 6H), 3,52 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,96 (m, 4H), 1,14 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 59

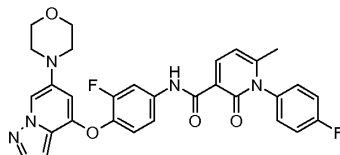
5



10 {3-fluoro-4-[6-(4-oxo-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-metil-
2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. A {4-[6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-
15 fluorofenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,04 g, 0,07 mmol) en 1,4-
dioxano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (1 ml) y se agitó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se repartió
entre diclorometano y carbonato sódico 1N, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se
20 concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró
para dar 0,02 g, 16%. P.f. = 90-94 °C; LCMS m/z = 570 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,04 (s, 1H), 8,50 (m,
1H), 8,06 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,49 (m, 1H),
3,36 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

20 Ejemplo 60

25

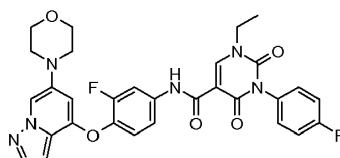


30 [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-
1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-d]piridin-
4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin 3-carboxílico usando el método descrito en
el ejemplo 56, etapa 3. P.f.= 209°C; LCMS m/z = 558 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,01 (s, 1H), 8,50 (m, 1H),
8,05 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,45 (brm, 5H), 7,27 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,97
35 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

35

Ejemplo 61

40

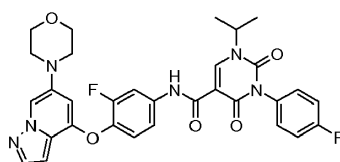


45 [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-
pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-
carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4 o el ejemplo 56. P.f. =
50 107 °C; LCMS m/z = 589 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,86 (m, 1H),
7,28-7,44 (br m, 6H), 6,52 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

50

Ejemplo 62

55

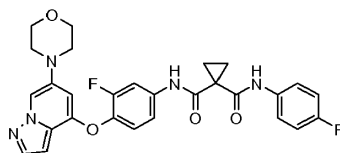


60

[3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-
pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-
carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 56. P.f. = 125 °C; LCMS m/z = 603 (M + 1); RMN de ¹H

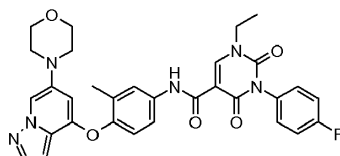
(DMSO- d_6) δ : 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,25 -7,45 (br m, 6H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 63



[3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. El compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 56. A 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,08 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1,36 ml) se añadió carbonato de potasio (0,10 g, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadía gota a gota cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo (exceso). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,07 g, 54%. P.f. = 85 °C; LCMS m/z = 534 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,31 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 1,47 (m, 4H).

Ejemplo 64

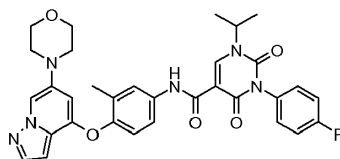


Etapa 1. 6-bromo-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (1,5 g, 7 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,7 g, 18 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 1-fluoro-2-metil-4-nitro-benceno (3,3 g, 21,1 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (5-10% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 1,9 g, 77 %. LCMS m/z = 349 (M + 1).

Etapa 2. 3-metil-4-(6-morfolin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-Bromo-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina usando el procedimiento de reducción del ejemplo 56, etapa 2. LCMS m/z = 325 (M + 1).

Etapa 3. [3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-d]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41. P.f. = 118 °C; LCMS m/z = 585 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,1Hz).

Ejemplo 65



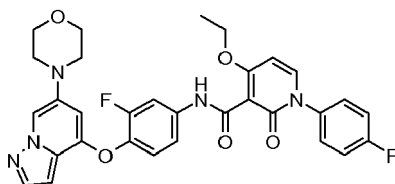
[3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-d]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 64. P.f. = 121-124 °C; LCMS m/z = 599 (M + 1); RMN de ^1H

(DMSO- d_6) δ : 10,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 66

5

10



15

Etapa 1. Cloruro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonilo. Una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,3 g, 0,84 mmol) en diclorometano (4 ml) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se enfrió a $^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno a medida que se añadía, gota a gota, cloruro de oxalilo 2M en diclorometano (1,3 ml, 2,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, se añadió diclorometano y se evaporó 3 veces, se secó al vacío y se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z = 378 (M + 1).

20

25

Etapa 2. [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. La 3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina (0,07 g, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,1 ml) y tetrahidrofurano (3,3 ml) se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno a medida que se añadió gota a gota piridina (0,04 ml, 0,45 mmol). Después de 5 minutos, se añadió, gota a gota, cloruro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonilo (0,12 g, 0,31 mmol) en diclorometano (5,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z = 670 (M + 1).

30

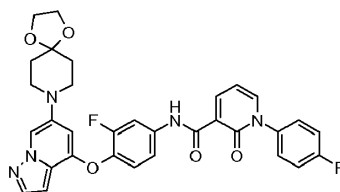
35

Etapa 3. [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-etoxi-1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (3:2, hidruro sódico:aceite mineral) (0,01 g, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (0,7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó mientras se agregaba etanol (2,1 ml) lentamente y agitado a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución de etóxido de sodio se añadió una mezcla de [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (0,12 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (1,4 ml) y etanol (0,82 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,05 g, 43%. P.f. = $95-100^{\circ}\text{C}$; LCMS m/z = 588 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,54 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,28-7,47 (br m, 6H), 6,53 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

40

Ejemplo 67

45



50

55

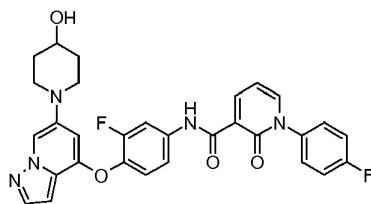
[4-[6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico usando el método descrito en los ejemplos 41 y 56. P.f. = 86°C ; LCMS m/z = 600 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,07 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 68

60

65

5

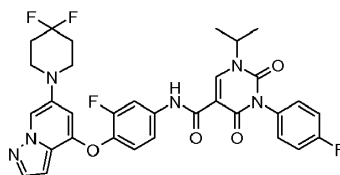


10 {3-fluoro-4-[6-(1-hidroxi-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 67 usando los métodos descritos en el ejemplo 59. A {3-fluoro-4-[6-(4-oxo-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,07 g, 0,12 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro sódico (0,01 g, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura. durante 15 minutos, se inactivó con agua, se separó con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) y se concentró para dar 0,01 g, 15%. P.f. = 100 °C; LCMS m/z = 558 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 4,67 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 3,58 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

20

Ejemplo 69

25



30 Etapa 1. 6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a] piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 4,4-difluoro-piperidina clorhidrato usando el método Buchwald descrito en la etapa del ejemplo 62, etapa 1. LCMS m/z = 393 (M + 1).

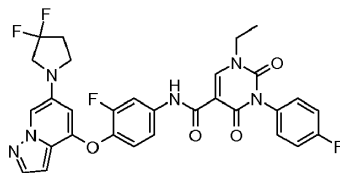
35 Etapa 2. 4-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina. La 6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina se hidrogenó con hidrógeno y 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 3.

40 Etapa 3. {4-[6-(4,4-difluoro- piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 115-119 °C; LCMS m/z= 637 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,27-7,46 (brm, 6H), 6,57 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

45

Ejemplo 70

50



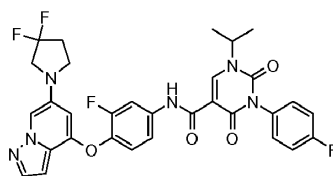
55

60 {4-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 69. P.f. = 245 °C; LCMS m/z = 609 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,33-7,45 (br m, 5H), 7,26 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

60

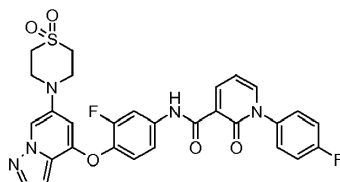
Ejemplo 71

65



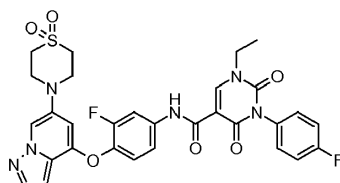
{4-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 3-etil-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 69. P.f.= 222-225 °C; LCMS m/z= 623 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,33-7,44 (br m, 5H), 7,28 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,42 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 72



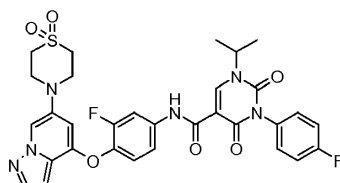
{4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 1 o 41. P.f. = 125 °C; LCMS m/z= 592 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,07 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

Ejemplo 73



{4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos para el ejemplo 69. P.f. = 133 °C; LCMS m/z= 637 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,27-7,45 (br m, 6H), 6,61 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 74

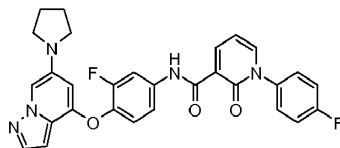


{4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenilamina y ácido 3-etil-3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos para el ejemplo 69. P.f. = 252 °C; LCMS m/z = 651 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,26-7,44 (brn, 6H), 6,63 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

5 Ejemplo 75

10



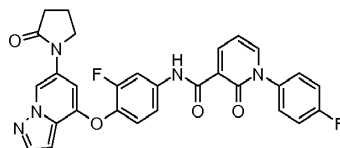
15 Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-pirrolidin-1-il-pirazolo[1,5-a]piridina. A un matraz Schlenck secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,2 g, 0,57 mmol), pirrolidina (0,95 ml, 1,14 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,1 g, 0,11 mmol), rac.-2,2'-bis (difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,14 g, 0,4 mmol), terc-butóxido de sodio (0,08 g, 0,85 mmol), seguido de xilenos (10 ml) y se desgasificó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con carbonato sódico 1N, agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatógrafió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (0,5-1% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,04 g, 20%. LCMS m/z = 343 (M + 1).

25 Etapa 2. [3-fluoro-4-(6-pirrolidin-1-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-pirrolidin-1-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41, etapa 3 y etapa 4., P.f. = 190 °C; LCMS m/z = 528 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 1,91 (m, 4H).

30

Ejemplo 76

35



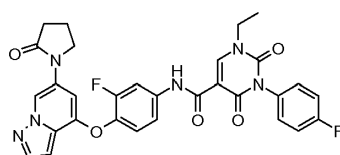
40 Etapa 1. 1-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirrolidin-2-ona. A un matraz Schlenck secado al horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,2 g, 0,57 mmol), 2-pirrolidinona (0,09 g, 1,14 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,05 g, 0,06 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfina) xanteno (0,07 g, 0,11 mmol), carbonato de cesio (0,56 g, 1,7 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml) y se desgasificó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de celite, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatógrafió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-2% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,12 g, 57 %. LCMS m/z = 357 (M + 1).

50 Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-1-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 1-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il] pirrolidin-2-ona y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41, etapa 3 y etapa 4., P.f. = 193 °C; LCMS m/z = 542 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ:

55

Ejemplo 77

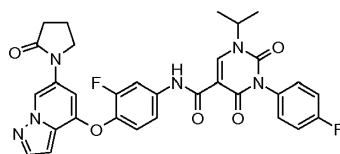
60



65

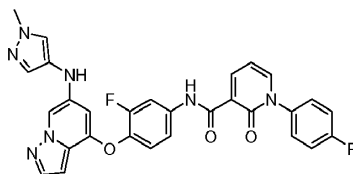
{3-fluoro-4-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 2-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 1-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il] pirrolidin-2-ona y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 76. P.f. = 155-159 °C; LCMS m/z = 587 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,33-7,50 (br m, 6H), 7,23 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 78



{3-fluoro-4-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 1-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il] pirrolidin-2-ona y ácido 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 76. P.f. = 119-122 °C; LCMS m/z = 601 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,33-7,50 (br m, 6H), 7,25 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

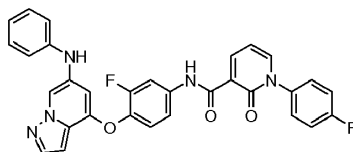
Ejemplo 79



Etapa 1. 1-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-(1-metil-1H-pirazol-4-il)amina. A un matraz Schlenk secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,2 g, 0,57 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina clorhidrato (0,15 g, 1,14 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,05 g, 0,11 mmol), rac.9,9'-bis (difencilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,07 g, 0,4 mmol), terc-butóxido de sodio (0,16 g, 1,7 mmol), seguido de xilenos (10 ml) y se desgasificó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-5% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,09 g, 42%. LCMS m/z = 369 (M + 1).

Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-amina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 41, etapa 3 y etapa 4. P.f. = 98-100 °C; LCMS m/z = 554 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,08 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,58-7,76 (br m, 5H), 7,45 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

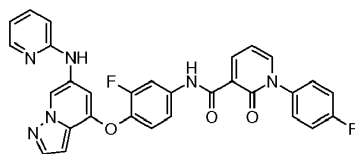
Ejemplo 80



[3-fluoro-4-(6-fenilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 79. P.f. = 93-95 °C; LCMS m/z = 550 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,08 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,34 (s, 1H).

Ejemplo 81

5

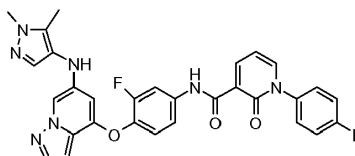


10 {3-fluoro-4-(6-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridazin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piridin-2-il-amina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 79. P.f. = 176 °C; LCMS m/z = 551 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆)δ: 12,10 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,60 (br m, 4H), 6,79 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (s, 1H).

15

Ejemplo 82

20

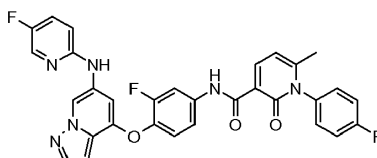


25 {4-[6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-amina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 79. P.f. = 105 °C; LCMS m/z = 568 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆)δ: 12,08 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

30

Ejemplo 83

35



40

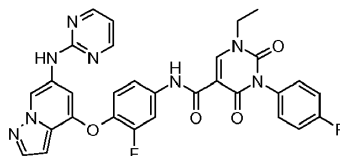
45 {3-fluoro-4-(6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-(5-fluoro-piridin-2-il)-amina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico usando el método de Buchwald descrito en el ejemplo 79, etapa 1 y los métodos descritos en el ejemplo 61, etapa 2 y etapa 3. P.f. = 224 °C; LCMS m/z = 583 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,23 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,55 (br m, 7H), 6,81 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

45

Ejemplo 84

50

55



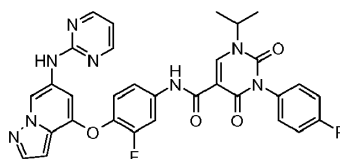
60 Etapa 1. [4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il-amina. A un matraz Schlenck secado al horno se añadió 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (0,18 g, 0,61 mmol), 2-cloropirimidina (0,08 g, 0,74 mmol), acetato de paladio (0,01 g, 0,06 mmol), 2,2'-bis-diciclohexilfosfanil-bifenilo (0,07 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (0,6 g, 1,84 mmol), seguido de 1,4-dioxano (8 ml) y se desgasificó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con agua/salmuera, se

60

secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-2% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,16 g, 71%. LCMS m/z = 367 (M + 1).

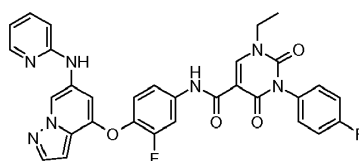
Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il-amina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 61, etapa 2 y etapa 3. P.f. = 136-139 °C; LCMS m/z= 597 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,33-7,52 (brm, 6H), 6,89 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 85



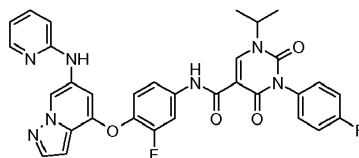
{3-fluoro-4-[6-(pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il-amina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 207-210 °C; LCMS m/z= 611 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,33-7,52 (br m, 6H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 86



{3-fluoro-4-[6-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piridin-2-il-amina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 84. P.f. = 191 °C; LCMS m/z= 596 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,33-7,59 (br m, 7H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

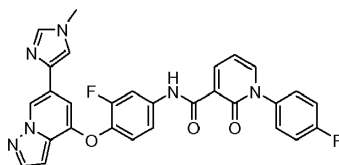
Ejemplo 87



{3-fluoro-4-[6-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piridin-2-il-amina y ácido 3-etil-3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 84. P.f. = 189 °C; LCMS m/z = 610 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,33-7,58 (br m, 7H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 88

5



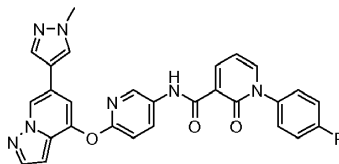
Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. A un matraz Schlenck
 10 secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,15 g, 0,43 mmol), 1-metil-
 4-tributylestannilo-1H-imidazol (0,79 g, 2,13 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,06 g, 0,09 mmol),
 seguido de N,N-dimetilformamida (7 ml) y se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 130
 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo/carbonato de
 15 sodio 1 N, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en
 gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-5 % de metanol/diclorometano) y se trituró con hexanos para
 dar para dar 0,1 g, 66 %. LCMS m/z = 354 (M + 1). RMN de ¹H (DMSO) δ: 8,90 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,10 (m, 1H),
 8,01 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 3,67 (s, 3H).

Etapa 2. 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. La 4-(2-fluoro-4-
 20 nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina se redujo usando el procedimiento para el ejemplo 41,
 etapa 3. LCMS m/z = 324 (M + 1); RMN de ¹H DMSO) δ: 8,71 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,70
 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H).

Etapa 3. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-
 25 fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-
 imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico
 usando los métodos descritos en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 226 °C; LCMS m/z = 539 (M + 1); RMN de ¹H
 (DMSO-*d*₆)δ: 12,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 4H),
 7,39-7,48 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).

30 Ejemplo 89

35



Etapa 1. 6-bromo-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (0,12
 40 g, 0,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro sódico,
 dispersión al 60 % en aceite mineral (3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,06 g, 1,4 mmol). Después de agitar 0,5
 horas a temperatura ambiente, se añadió 2-fluoro-5-nitro-piridina (0,09 g, 1,1 mmol) gota a gota y se agitó a
 temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se
 45 secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de
 una sola etapa (10-20% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,08 g, 43%. LCMS m/z = 336 (M + 1)

Etapa 2. 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se
 50 sintetizó a partir de 6-bromo-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-
 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando el método de Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 337
 (M + 1).

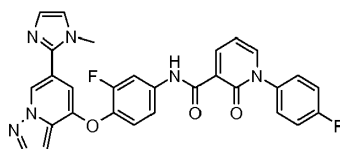
Etapa 3. 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-ilamina. Este compuesto se
 55 sintetizó a partir de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y cloruro de estaño (II)
 dihidrato usando el método de reducción descrito en el ejemplo 61, etapa 2. LCMS m/z = 307 (M + 1).

Etapa 4. {6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-fluoro-
 60 fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
 pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-ilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando el
 método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 213 °C; LCMS m/z = 522 (M + 1); RMN
 de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,92 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H),
 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,85
 (s, 3H).

65 Ejemplo 90

65

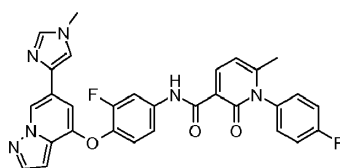
5



10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 205 °C; LCMS m/z = 539 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,10 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,74 (m, 2H) 3,81 (s, 3H).

15 Ejemplo 91

20

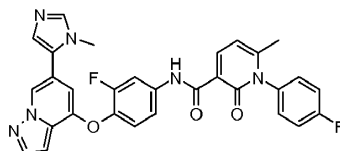


25 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 245-250 °C; LCMS m/z = 553 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,06 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,05 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (br m, 6H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

30

Ejemplo 92

35

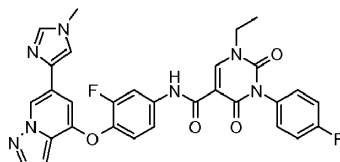


40 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenil}amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 104-106 °C; LCMS m/z = 553 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (br m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

45

Ejemplo 93

50



55

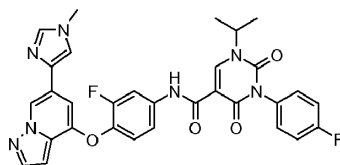
60 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]fenilamina y 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando el método descrito en el ejemplo 88. P.f. = 143 °C; LCMS m/z = 584 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (br m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

60

Ejemplo 94

65

5



10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88, etapa 4. P.f. = 158 °C; LCMS m/z= 598 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (br m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

15 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico; clorhidrato. A {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ácido carboxílico (0,25 g, 0,04 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M en etanol (0,04 ml) y se concentró. La sal de HCl se cristalizó en MeOH-acetato de etilo-éter para dar 0,03 g, 94 %. P.f.=180 °C.

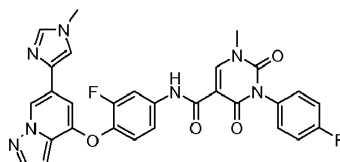
25 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico; sal de ácido trifluoroacético. A {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ácido carboxílico (0,03 g, 0,04 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,01 ml, 0,08 mmol) y se concentró. La sal de TFA se cristalizó en etanol-éter. P.f.=195 °C.

30 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico; sal de ácido metanosulfónico. A {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ácido carboxílico (0,03g, 0,04 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,01 ml, 0,08 mmol) y se concentró. La sal se cristalizó en MeOH-acetato de etilo-éter para dar 0,02 g, 62 %. P.f.= 278 °C.

35

Ejemplo 95

40



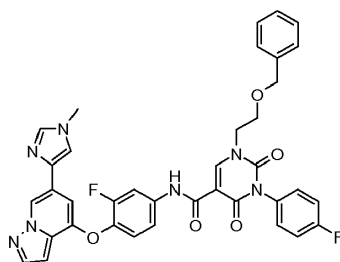
45 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 153 °C; LCMS m/z= 570 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (br m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

50

Ejemplo 96

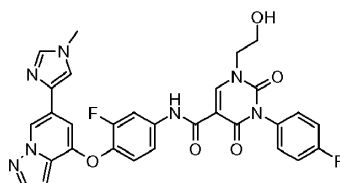
55

60



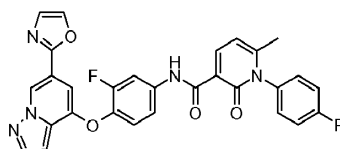
{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-(2-benciloxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 213-215 °C; LCMS m/z = 690 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,42 (br m, 10H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 97



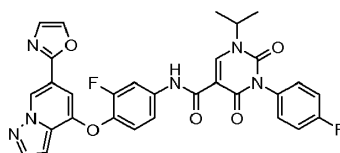
{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Al ejemplo 96 (0,11 g, 15 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió Pd al 20 % (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) (0,02 g, 0,03 mmol), seguido de 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se hidrogenó a 40 psi en un Parr durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano/metanol, se concentró, se repartió entre diclorometano y solución de carbonato de sodio 1N, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 8 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,02 g, 12 %. P.f.=237 °C; LCMS m/z = 600 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,00 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,63 (br m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (br m, 5H), 6,84 (s, 1H) 6,68 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).

Ejemplo 98



[3-fluoro-4-(6-oxazol-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-oxazol-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 118-120 °C; LCMS m/z = 540 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆)δ: 12,14 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,20 (m, 2 H), 8,08 (m, 1 H), 7,50 (m br, 6 H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H).

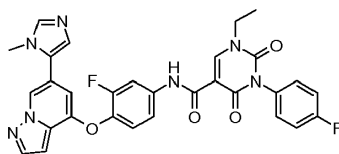
Ejemplo 99



[3-fluoro-4-(6-oxazol-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-oxazol-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en los ejemplos 88 y 93. P.f. = 255 °C; LCMS m/z = 585 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,04 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,32-7,53 (br m, 7H), 6,89 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 100

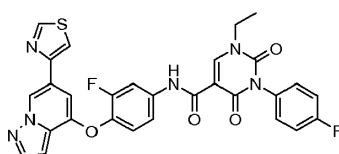
5



10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 151 °C; LCMS m/z = 584 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (br m, 6H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

15 Ejemplo 101

20

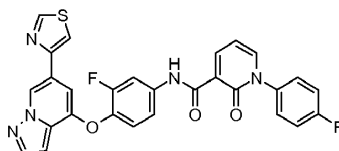


25 [3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 147 °C; LCMS m/z = 587 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 9,16 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,30-7,51 (brm, 6H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

30

Ejemplo 102

35

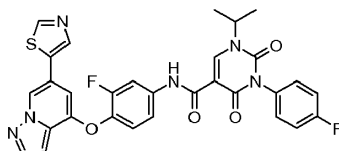


40 [3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin 3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 258 °C; LCMS m/z= 542 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 12,10 (s, 1H), 9,12 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,03-8,14 (brm, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,39 -7,50 (br m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (m, 2H).

45

Ejemplo 103

50



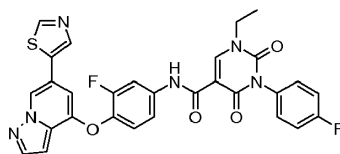
55 [3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 110 °C; LCMS m/z = 601 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,33-7,48 (br m, 6H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

60

Ejemplo 104

65

5

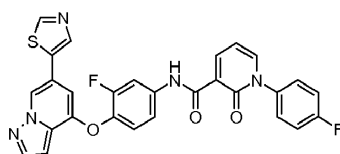


10

[3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 246 °C; LCMS m/z = 587 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,33-7,48 (brm, 6H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

15 **Ejemplo 105**

20

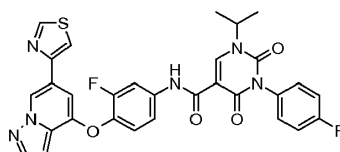


25

[3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 212-215 °C; LCMS m/z = 542 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02-8,14 (br m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,35-7,48 (br m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (m, 2H).

30 **Ejemplo 106**

35



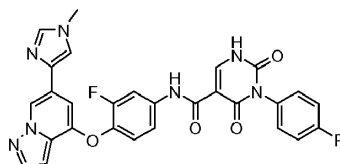
40

[3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f.= 150-155 °C; LCMS m/z = 601 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,01 (s, 1H), 9,16 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,33-7,51 (br m, 6H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

45

50 **Ejemplo 107**

55



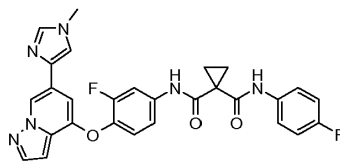
60

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó usando los métodos descritos en el ejemplo 93. Al ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (0,04 g, 0,15 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio (0,06 g, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadió 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,04 g, 0,13 mmol) y se agitó a 65 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de carbonato de sodio 1N, agua, y el precipitado en la capa acuosa se recogió y se secó para dar 0,02 g, 27 %. P.f.=225 °C; LCMS m/z= 556 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,59 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,18-7,32 (brm, 6H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).

65

Ejemplo 108

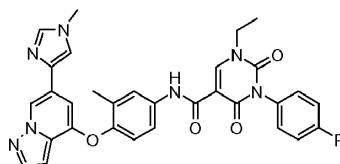
5



10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida(4-fluoro-fenil)-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. A 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,06 g, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió carbonato de potasio (0,08 g, 0,58 mmol) a temperatura ambiente a medida que se añadía, gota a gota, cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo (0,06 g, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) y se concentró para dar 0,05 g, 49 %. P.f. = 95 °C; LCMS m/z = 529 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,34 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,46 (s, 4H).

20 Ejemplo 109

25



30 Etapa 1. 6-bromo-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 1-fluoro-2-metil-4-nitro-benceno usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 1. LCMS m/z = 349 (M + 1).

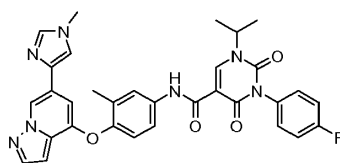
35 Etapa 2. 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este intermedio se sintetizó a partir de 6-Bromo-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannil-1H-imidazol utilizando los métodos para el ejemplo, 88, etapa 1. LCMS m/z = 350 (M + 1).

40 Etapa 3. 3-Metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Reducción de 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina usando los métodos para el ejemplo 88, etapa 2 dio el compuesto objetivo. LCMS m/z = 320 (M + 1).

45 Etapa 4. {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f. = 160-164 °C; LCMS m/z = 580 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 110

50

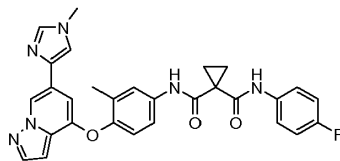


55

60 {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 109. P.f. = 136-140 °C; LCMS m/z = 594 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,89 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,33 -7,45 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

65 Ejemplo 111

5

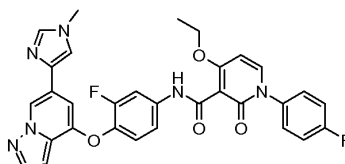


10 (4-fluoro-fenil)-amida {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonilo usando los métodos descritos en el ejemplo 108. P.f. = 85-90 °C; LCMS m/z = 525 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,11 (br m, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,53-7,67 (m, 6H), 7,16 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,46 (s, 4H).

15

Ejemplo 112

20



25

30 Etapa 1. Cloruro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonilo. Una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,3 g, 0,84 mmol) en diclorometano (4 ml) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se enfrió a °C en una atmósfera de nitrógeno a medida que se añadía, gota a gota, cloruro de oxalilo 2M en diclorometano (1,3 ml, 2,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, se añadió diclorometano y se evaporó 3 veces. El cloruro de ácido se secó a continuación al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS m/z = 378 (M + 1).

35

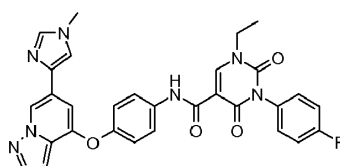
40 Etapa 2. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. La 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]fenilamina (0,14 g, 0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,3 ml) y tetrahidrofurano (9 ml) se agitó a °C en una atmósfera de nitrógeno, a medida que se añadió, gota a gota, piridina (0,08 ml, 0,95 mmol). Después de 5 minutos, se añadió, gota a gota, cloruro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonilo (0,21 g, 0,56 mmol) en diclorometano (11 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-3% de metanol/diclorometano) y se concentró. LCMS m/z = 665 (M + 1).

45

50 Etapa 3. {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}amida de ácido 4-etoxi-1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. El hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3:2, hidruro sódico:aceite mineral) (0,01 g, 0,24 mmol) en atmósfera de nitrógeno se agitó mientras se agregaba etanol (2,1 ml) lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución de etóxido de sodio se añadió una mezcla de {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (0,12 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,07 g, 65 %. P.f.=128-131 °C; LCMS m/z = 583 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,57 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,35-7,48 (br m, 6H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

55 **Ejemplo 113**

60



65 Etapa 1. 6-bromo-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (0,5 g, 2,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro sódico, dispersión al

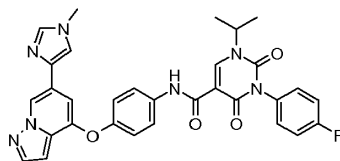
60 % en aceite mineral; 3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,24 g, 5,9 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 4-fluoronitro-benceno (0,4 g, 2,82 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10 % de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,43 g, 55 %. LCMS m/z = 335 (M + 1).

Etapa 2. 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 336 (M + 1).

Etapa 3. 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y cloruro de estaño (II) dihidrato usando el método de reducción descrito en el ejemplo 51, etapa 2. LCMS m/z = 306 (M + 1).

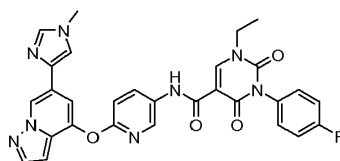
Etapa 4. {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 152-156 °C; LCMS m/z = 566 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33-7.44 (brm, 4H), 7.21 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Ejemplo 114



{4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 113. P.f. = 148-152 °C; LCMS m/z = 580 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33-7.44 (brm, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz).

Ejemplo 115



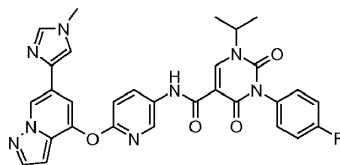
Etapa 1. 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 89, etapa 2) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando el método de Suzuki descrito en el ejemplo 41, etapa 2. LCMS m/z = 337 (M + 1).

Etapa 2. 6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-ilamina. La 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina se redujo usando el método para el ejemplo 51, etapa 2. LCMS m/z = 307 (M + 1).

Etapa 3. {6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-il}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de de 6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-ilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 93. P.f. = 217-220 °C; LCMS m/z = 567 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,85 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,43 (br m, 5H), 7,26 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 H).

Ejemplo 116

5

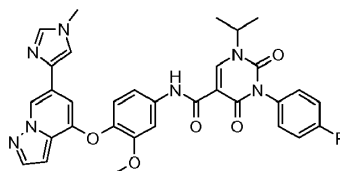


10 {6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-il}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de de 6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-ilamina y ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 115. P.f.= 134-135 °C; LCMS m/z = 581 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,86 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,43 (br m, 5H), 7,26 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

15

Ejemplo 117

20



25

30 Etapa 1. 6-bromo-4-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (0,35 g, 1,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral; 3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,16 g, 4,11 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 1-fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno (0,34 g, 1,97 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (5-10% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,33 g, 55%. LCMS m/z = 365 (M + 1).

35

40 Etapa 2. 4-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 366 (M + 1).

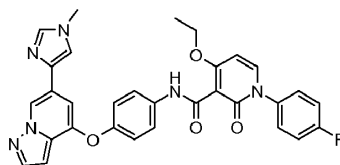
45 Etapa 3. 3-Metil-4-[6-(1-metoxi-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina y cloruro de estaño (II) dihidrato usando el método de reducción descrito en el ejemplo 51, etapa 2. LCMS m/z = 336 (M + 1).

50 Etapa 4. {3-metoxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metoxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.= 155-158 °C ; LCMS m/z = 610 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,95 (s, 1H), 8,69 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,33-7,46 (br m, 5H), 7,22 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

50

Ejemplo 118

55



60

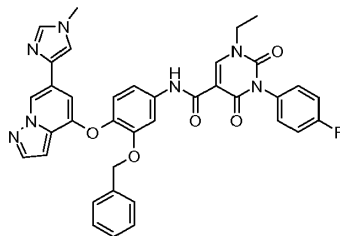
{4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]amida de ácido 4-etoxi-1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico usando los métodos descritos para el ejemplo 112, etapas 2-3. P.f.=189-193 °C; LCMS m/z = 565 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,33 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H),

7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 119

5

10



15

Etapa 1. 4-(2-benciloxi-4-nitro-fenoxi)-6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 2-benciloxi-1-fluoro-4-nitro-benceno usando el método descrito en el ejemplo 117, etapa 1. LCMS m/z = 441 (M + 1).

20

Etapa 2. 4-(2-benciloxi-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-benciloxi-4-nitro-fenoxi)-6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 442 (M + 1).

25

Etapa 3. 3-Benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina. La reducción de 4-(2-benciloxi-4-nitro-fenoxi)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridina con cloruro de estaño (II) dihidrato usando el método descrito en el ejemplo 51, etapa 2, dio el compuesto objetivo. LCMS m/z = 412 (M + 1).

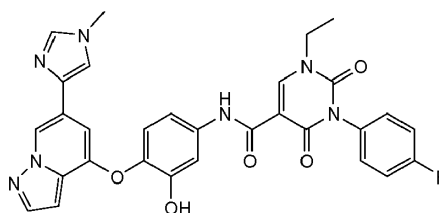
30

Etapa 4. {3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 240 °C; LCMS m/z = 672 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,26-7,50 (br m, 6H), 7,13 (m, 5H), 6,74 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

35

Ejemplo 120

40



45

{3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. A {3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (ejemplo 119) (0,11 g, 0,16 mmol) en etanol (15 ml) y diclorometano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado y 20 % de Pd(OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) (0,03 g, 0,04 mmol) y se hidrogenó en un aparato Parr a 50 psi durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano y metanol y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (metanol al 1-5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,03 g, 33 %. P.f. = 278 °C; LCMS m/z = 582 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,82 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,33-7,44 (br m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

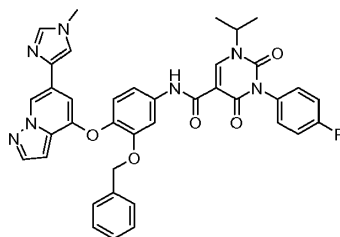
50

60

Ejemplo 121

65

5



10

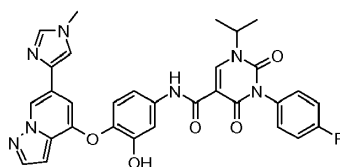
15

{3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 119. P.f. = 118-121 °C; LCMS m/z = 686 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,94 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,27-7,47 (brm, 6H), 7,13 (m, 5H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 122

20

25



30

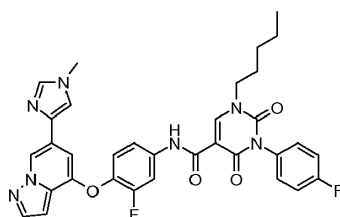
35

{3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de {3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (ejemplo 121) y 20% de Pd(OH)₂/C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando los métodos descritos en el ejemplo 120. P.f.= 275°C; LCMS m/z= 596 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,82 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 123

40

45



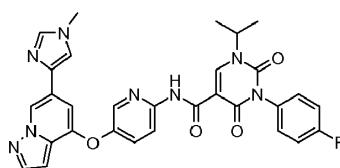
50

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 1-pentil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 88. P.f.= 181 °C; LCMS m/z = 626 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,33-7,51 (brm, 6H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,32 (m, 4H), 0,91 (m, 3H).

55

Ejemplo 124

60



65

Etapla 1. 6-bromo-4-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. A un matraz de Schlenk secado en el horno se añadió 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (0,3 g, 1,41 mmol), 5-bromo-2-nitro-piridina (0,43 g, 2,11 mmol),

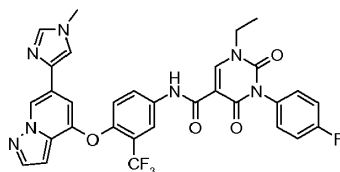
yoduro de cobre (I) (0,03 g, 0,14 mmol), fosfato de potasio (0,9 g, 4,22 mmol), ácido picolínico (0,04 g, 0,28 mmol), seguido de DMSO (8 ml) y se desgasificó durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno, a continuación, se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatógrafió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10-20% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,21 g, 43%. LCMS m/z = 336 (M + 1).

Etapa 2. 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 337 (M + 1).

Etapa 3. 5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-ilamina. La 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-pirazolo[1,5-a]piridina se redujo con cloruro de estaño (II) dihidrato usando el método descrito en el ejemplo 51, etapa 2. LCMS m/z = 307 (M + 1).

Etapa 4. {5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-ilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.= 120-124 °C ; LCMS m/z = 581 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 125



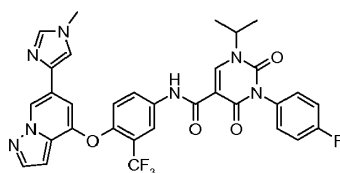
Etapa 1. 6-bromo-4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benceno usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 1. LCMS m/z = 403 (M + 1).

Etapa 2. 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 404 (M + 1).

Etapa 3. 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenilamina. La 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina se redujo usando el método para el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 374 (M + 1).

Etapa 4. {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de de 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en los ejemplos 88 o 93. P.f.= 263 °C; LCMS m/z = 634 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,28-7,44 (brm, 5H), 7,07 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 126

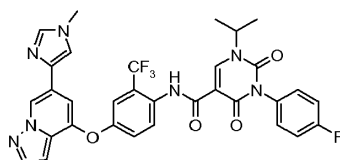


{4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 126. P.f.=149-151 °C;

LCMS m/z = 648 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,28-7,44 (br m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

5 Ejemplo 127

10



15 Etapa 1. 6-bromo-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó a partir de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol y 4-fluoro-1-nitro-2-trifluorometil-benceno usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 1. LCMS m/z = 403 (M + 1).

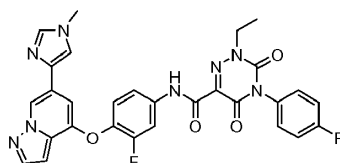
20 Etapa 2. 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina. Este compuesto se sintetizó usando 6-bromo-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina y 1-metil-4-tributylestannanil-1H-imidazol usando el método de Stille descrito en la etapa del ejemplo 88, etapa 1. LCMS m/z = 404 (M + 1).

25 Etapa 3. 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenilamina. La 6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina se redujo usando el método para el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 374 (M + 1).

30 Etapa 4. {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-2-trifluorometil-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de de 4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-2-trifluorometil-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en los ejemplos 88 o 93. P.f. = 113-115 °C; LCMS m/z = 648 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,33-7,52 (br m, 5H), 7,16 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

35 Ejemplo 128

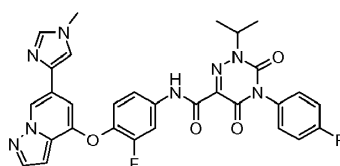
40



45 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 2-etil-3-(4-fluoro-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-triazina-6-carboxílico. A ácido 2-etil-4-(4-fluoro-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico (0,04 g, 0,16 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,07 g, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,16 mmol). Después de 0,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]fenilamina (0,05 g, 0,15 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,05 g, 55%. P.f. = 147-150 °C; LCMS m/z = 585 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,36-7,46 (br m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

55 Ejemplo 129

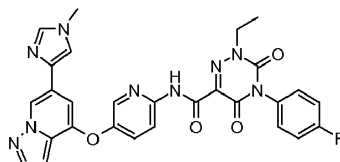
60



65 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-triazin-6-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-

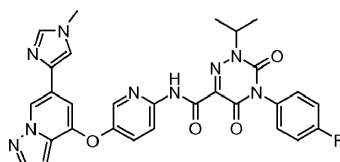
imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 128. P.f. = 171-173 °C; LCMS m/z = 599 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36-7,45 (br m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,38 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 130



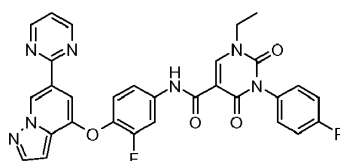
{5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amida de ácido 2-etil-3-(4-fluoro-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-triazina-6-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-ilamina y ácido 2-etil-4-(4-fluoro-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 128. P.f.= 100 °C; LCMS m/z = 568 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 131



{5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amida de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-triazina-6-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-2-ilamina y ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico usando los métodos descritos en los ejemplos 128 y 130. P.f. = 113 °C; LCMS m/z = 582 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 132



Etapa 1. 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridina. A un matraz Schlenk secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,25 g, 0,71 mmol), 2-tributylestannil-pirimidina (0,52 ml, 1,42 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,1 g, 0,14 mmol), seguido de N,N-dimetilformamida (8 ml) y se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se calentó a 130 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre diclorometano y carbonato sódico 1N, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (20-50 % de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,14 g, 56%. LCMS m/z = 352 (M + 1).

Etapa 2. 3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridina y cloruro de estaño (II) dihidrato usando el método de reducción descrito en el ejemplo 51, etapa 2. LCMS m/z = 322 (M + 1).

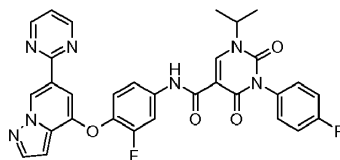
Etapa 3. [3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-2-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4 o el ejemplo 56. P.f.= 290

°C; LCMS m/z = 582 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,33-7,57 (br m, 7H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 133

5

10

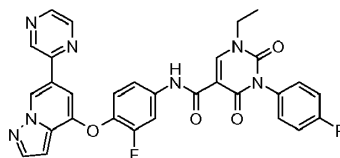


15

[3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 132. P.f. = 248-250 °C; LCMS m/z = 596 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,34-7,56 (br m, 7H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 1,44 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 134

25



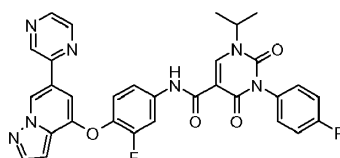
30

[3-fluoro-4-(6-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 132. P.f. = 263 °C; LCMS m/z = 582 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,03 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,40 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,33-7,54 (br m, 6H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

35

Ejemplo 135

40



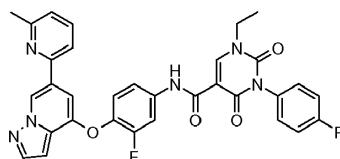
45

[3-fluoro-4-(6-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(6-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenilamina y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 135. P.f. = 242 °C; LCMS m/z = 596 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,03 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,40 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,33-7,54 (br m, 6H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

50

Ejemplo 136

55

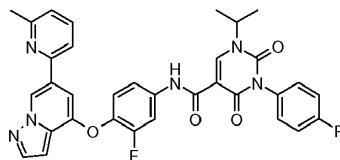


60

{3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]fenilamina y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 132. P.f. = 266-267 °C; LCMS m/z = 595 (M + 1); RMN de ^1H

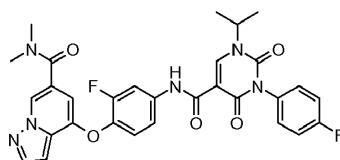
(DMSO- d_6) δ : 11,02 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,33-7,50 (br m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 137



{3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de de 3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]fenilamina y 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílicousando los métodos descritos en el ejemplo 132. P.f.= 222 °C; LCMS m/z = 609 (M + 1); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,02 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,33-7,50 (brm, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 138



Etapa 1. 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo. A un matraz de Schlenk secado en el horno se añadió 4-benciloxi-6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina (0,5 g, 1,65 mmol), cianuro de cinc (0,39 g, 3,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,19 g, 0,17 mmol), seguido de N-metilpirrolidina (40 ml) y se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 140 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (5-20% de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar 0,3 g, 72%. LCMS m/z = 250 (M + 1).

Etapa 2. Ácido 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. El 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo (0,28 g, 1,12 mmol) en etanol (3 ml) e hidróxido sódico 5 M (3 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas y se concentró para eliminar las fases orgánicas. Gota a gota se añadió HCl 1N a pH ácido y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título, 0,23 g, 75 %. LCMS m/z = 269 (M + 1).

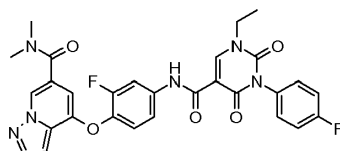
Etapa 3. Dimetilamida del ácido 4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. A ácido 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (0,21 g, 0,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (0,16 g, 0,85 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,85 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,33 mmol), seguido de dimetilamina 2M en tetrahidrofurano (0,43 ml, 0,85 mmol) y se calentó a 70 °C durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar dimetilamida de dimetilamida de ácido 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico 0,21 g, 93 %; LCMS m/z = 296 (M + 1). A la dimetilamida del ácido 4-benciloxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (0,21 g, 0,73 mmol) en etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 20 % (OH) $_2$ /C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) (0,11 g, 0,16 mmol), 1 gota de HCl y se hidrogenó en un Parr a 40 psi durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano y metanol y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (5 % de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,12 g, 79 %. LCMS m/z = 206 (M + 1).

Etapa 4. Dimetilamida de ácido 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de dimetilamida de ácido 4-hidroxi-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 1. LCMS m/z = 345 (M + 1).

Etapa 5. Dimetilamida de ácido 4-(4-amino-2-fluoro-2-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de dimetilamida del ácido 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico y 20 % de Pd (OH) $_2$ /C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 315 (M + 1).

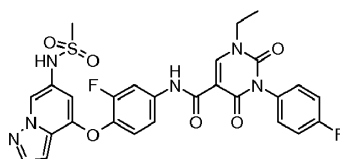
Etapa 6. Dimetilamida de ácido 4-(2-Fluoro-4-[[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de dimetilamida del ácido 4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 109 °C; LCMS m/z = 589 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,33-7,50 (br m, 6H), 6,78 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 139



Dimetilamida de ácido 4-(4-[[1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de dimetilamida del ácido 4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 138. P.f.= 99-102 °C; LCMS m/z = 575 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,33-7,51 (brm, 6H), 6,78 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 140



Etapa 1. 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina. A un matraz de Schlenk secado en el horno se añadió 6-bromo-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridina (0,32 g, 0,9 mmol), acetato de paladio (0,02 g, 0,09 mmol), *rac*.-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,11 g, 0,18 mmol), carbonato de cesio (0,88 g, 2,7 mmol) y benzofenona imina (0,18 ml, 1,1 mmol). Se añadió tolueno (10 ml) y se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10 % de acetato de etilo/hexanos) y se concentró para dar benzhidrilideno-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amina 0,37 g, 91 %; LCMS m/z = 453 (M + 1). Se disolvió benzhidrilideno-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amina en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 2M (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, se añadió hidróxido de sodio 2N para ajustar el pH a ~9-10, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,18 g, 71 %. LCMS m/z = 289 (M + 1).

Etapa 2. N-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-metanosulfonamina. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (0,08 g, 0,29 mmol) en piridina (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico acuoso 3 veces, solución de carbonato de sodio 1N, agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar un producto de 0,100 g, 95 %. LCMS m/z = 367 (M + 1).

Etapa 3. N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-metanosulfonamina. Este compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-metanosulfonamida y 20 % de Pd (OH)₂/C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 337 (M + 1).

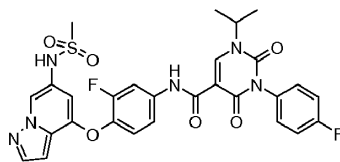
Etapa 4. [3-fluoro-4-(6-metanosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-metanosulfonamida y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4.

P.f.=127 °C; LCMS m/z= 597 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,33-7,51 (br m, 6H), 6,65 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 141

5

10



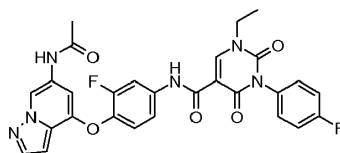
15

[3-fluoro-4-(6-metanosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]metanosulfonamida y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 140. P.f. 125 °C; LCMS m/z= 611 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,33-7,52 (br m, 6H), 6,68 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

20

Ejemplo 142

25



30

Etapa 1. N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-acetamida. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (0,09 g, 0,29 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,59 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,59 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 0,1 g del producto (100 %). LCMS m/z = 331 (M + 1).

35

Etapa 2. N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-acetamida. El compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-acetamida y 20 % de Pd (OH)₂/C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 301 (M + 1).

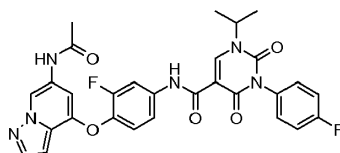
40

Etapa 3. [4-(6-acetilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-acetamida y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.= 290 °C; LCMS m/z = 561 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,33-7,45 (br m, 5H), 6,71 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

45

Ejemplo 143

50



55

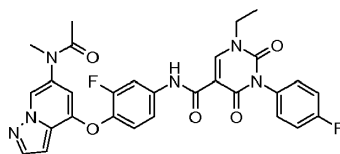
[4-(6-acetilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]acetamida y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 142. => 290 °C; LCMS m/z = 575 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,45 (br m, 5H), 6,71 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

60

Ejemplo 144

65

5



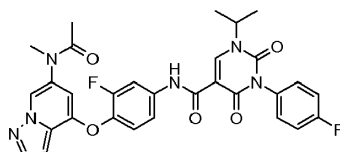
Etapa 1. N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-metil-acetamida. A N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-acetamida (0,08 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3:2, hidruro de sodio: aceite mineral) (0,01 g, 0,28 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,03 ml, 0,46 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La reacción se repartió entre acetato de etilo y carbonato sódico 1N, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,08 g, 97%. LCMS m/z = 345 (M + 1).

Etapa 2. N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-metilacetamida. El compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-metil-acetamida y 20 % de Pd (OH)₂/C (50 % en húmedo; 10:40:50, hidróxido de paladio: negro de humo: agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 315 (M + 1).

Etapa 3. {4-[6-(acetil-metil-amino)-pirazolo][1,5-a]piridin-4-iloxi}-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-metil-acetamida y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f. = 205-208 °C; LCMS m/z = 575 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,33-7,49 (br m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

30 Ejemplo 145

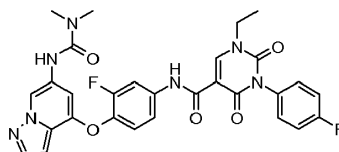
35



{4-[6-(acetil-metil-amino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi}-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de N-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-metil-acetamida y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 144. P.f. 233-236 °C; LCMS m/z = 589 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,33-7,48 (br m, 6H), 6,72 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

45 Ejemplo 146

50



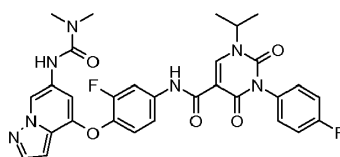
Etapa 1. 3-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1,1-dimetilurea. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (ejemplo 140 etapa 1) (0,09 g, 0,31 mmol) en piridina (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (0,06 ml, 0,62 mmol) y se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 3 veces, solución de carbonato de sodio 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-2% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,09 g, 79%. LCMS m/z = 360 (M + 1).

Etapa 2. 3-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1,1-dimetilurea. La 3-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1,1-dimetil-urea se redujo y 20 % de Pd (OH)₂/C (50 % en húmedo; 10:40:50,

hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 330 (M + 1).

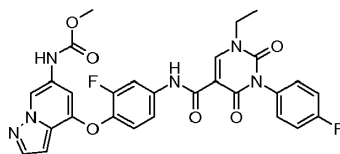
Etapa 3. {4-[6-(3,3-dimetilurea)-pirazolo][1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. El compuesto se sintetizó a partir de 3-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1,1-dimetilurea y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.= 165-170 °C ; LCMS m/z = 590 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 8,88 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,44 (brm, 5H), 6,66 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 147



{4-[6-(3,3-dimetil-ureido)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-1,1-dimetilurea y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 146. P.f.=174-178 °C; LCMS m/z = 604 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,44 (brm, 5H), 6,67 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 148

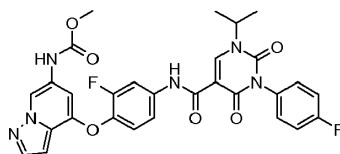


Etapa 1. Éster metílico de ácido [4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (ejemplo 140, etapa 1) (0,21 g, 0,71 mmol) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,42 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de metilo (0,11 ml, 1,42 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con solución de carbonato de sodio 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (0,5-1% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,14 g, 58%. LCMS m/z = 347 (M + 1).

Etapa 2. Éster metílico de ácido [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico. El éster metílico del ácido [4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico se hidrogenó con 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 317 (M + 1).

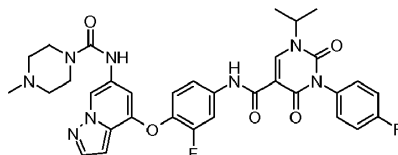
Etapa 3. Éster metílico de ácido 4-(4-[1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino)-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]carbámico. Este compuesto se sintetizó a partir del éster metílico del ácido [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico y ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.=143-146 °C; LCMS m/z = 577 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33-7,44 (brm, 5H), 6,67 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 149



Éster metílico de ácido [4-(2-Fluoro-4-[[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico. Este compuesto se sintetizó a partir del éster metílico del ácido [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico usando los métodos descritos en el ejemplo 148. P.f.=234 °C; LCMS m/z= 591 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,61 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33-7,44 (br m, 5H), 6,67 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 150

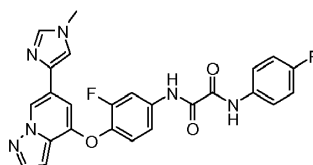


Etapa 1. [4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 4-metilpiperazin-1-carboxílico. A 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (0,25 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)/acetronitrilo (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,73 ml, 5,2 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron clorhidrato de cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (0,52 g, 2,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,17 mmol) y se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (10% de metanol/diclorometano) y se concentró para dar 0,17 g, 47%. LCMS m/z = 415 (M + 1).

Etapa 2. [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 4-metilpiperazin-1-carboxílico. La [4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida de ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico se hidrogenó con 20 % de Pd (OH)₂/C, 50 % en húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:negro de humo:agua) usando el método de reducción descrito en el ejemplo 41, etapa 3. LCMS m/z = 385 (M + 1).

Etapa 3. (3-fluoro-4-[6-[(4-metil-piperazin-1-carbonil)-amino]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]-fenil)-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Este compuesto se sintetizó a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico y ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico utilizando el método de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 41, etapa 4. P.f.= 137 °C; LCMS m/z= 659 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,33-7,53 (brm, 6H), 6,65 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

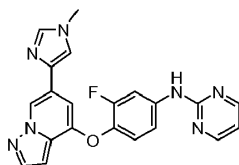
Ejemplo 151



N-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]-fenil}-N'-(4-fluoro-fenil)-oxalamic acid. El ácido N-4(fluoro-fenil)-oxalámico (0,08 g, 0,44 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,16 g, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se añadió 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo]-fenilamina (0,06 g, 0,2 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,02 g, 21%. P.f.= 262-265 °C; LCMS m/z = 489 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,21 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 152

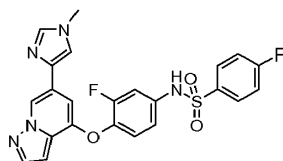
5



10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-pirimidin-2-il-amina. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina y 2-cloropirimidina usando el método de Buchwald descrito en el ejemplo 84, etapa 1. P.f.=228-230 °C; LCMS m/z= 402 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,01 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).

15 Ejemplo 153

15



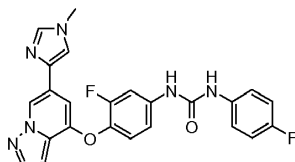
20

25 4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-benzenosulfonamida. A 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,05 g, 0,15 mmol) en piridina (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico acuoso 3 veces, solución de carbonato de sodio 1N, agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (metanol al 3-5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,03 g, 40%. P.f.= 229-231 °C; LCMS m/z = 482 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,59 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).

30

35 Ejemplo 154

35



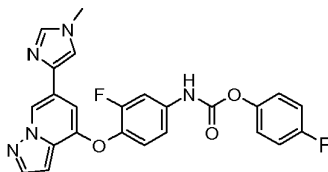
40

45 1-[3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea. A 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,02 g, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (0,01 ml, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de carbonato sódico 1N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,004 g, 20%. P.f.= 200-203 °C; LCMS m/z= 461 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,63 (br m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H).

50

55 Ejemplo 155

55



60

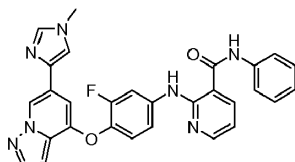
65 Éster 4-fluoro-fenílico de ácido {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-carbámico. A 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,04 g, 0,12 mmol) en diclorometano (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,05 ml, 0,35 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió clorofornato de 4-fluorofenilo (0,03 ml, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de carbonato de sodio 1N, agua y salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,004 g, 18 %. P.f.= 154-157 °C; LCMS m/z = 462 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,25-7,45 (brm, 6H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,65 (s, 3H).

5

Ejemplo 156

10



15

Etapa 1. Ácido 2-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamino}-nicotínico. A un matraz Schlenck secado al horno se añadió 3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamina (0,15 g, 0,46 mmol), éster etílico de ácido 2-cloro-nicotínico (0,13 g, 0,7 mmol), acetato de paladio (0,01 g, 0,05 mmol), 2,2'-bis-diciclohexilfosfanil-bifenilo (0,05 g, 0,09 mmol), carbonato de cesio (0,45 g, 1,4 mmol), seguido de 1,4-dioxano (8 ml) y se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se cromatografió en gel de sílice usando una columna de una sola etapa (1-3 % de metanol/diclorometano) y se concentró para dar éster etílico de ácido 2-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamino}-nicotínico 0,1 g, 47 %; LCMS m/z = 473 (M + 1). El éster etílico del ácido 2-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamino}-nicotínico se suspendió en etanol (5 ml) e hidróxido de sodio 1N (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 0,08 g, 85 %. LCMS m/z = 445 (M + 1).

20

25

30

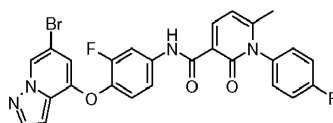
Etapa 2. Ácido 2-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamino}-N-fenil-nicotinamida. A ácido 2-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenilamino}-nicotínico (0,08 g, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,04 g, 0,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,37 mmol), seguido de anilina (0,02 ml, 0,2 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato sódico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) y se concentró para dar 0,04 g, 38%. P.f.= 132-135 °C; LCMS m/z = 520 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,51 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36-7,47 (brm, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).

35

40

Ejemplo 157

45



[4-(6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. Este ejemplo se sintetizó usando 4-(6-bromo-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-fluoro-fenilamina y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico mediante los métodos del ejemplo 1. P. f. = 92 °C; LCMS m/z = 552 (M + 1); RMN de ¹H (DMSO) δ: 12,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,05 (m, 2H), 7,45 (br m, 6H), 6,78 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).

Los datos biológicos para ciertos compuestos de la invención se presentan en la siguiente Tabla 1. A menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1, los intervalos de valores nanomolares de la CI₅₀ designados como A, B o C indican los siguientes intervalos:

CI₅₀ < 10 nM A;

60

CI₅₀ 10 nM a 100 nM B;

CI₅₀ 101 nM a 1.000 nM C; y

65

CI₅₀ 1.001 nM a 10.000 nM.

“NA” indica no analizado.

A menos que se especifique lo contrario, todos los valores son un promedio de dos o más determinaciones.

5

10

15

20

25

30

35

40

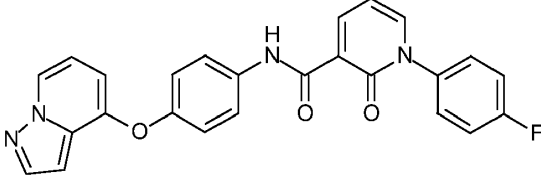
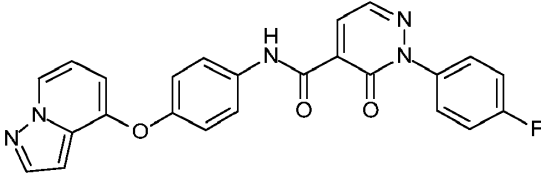
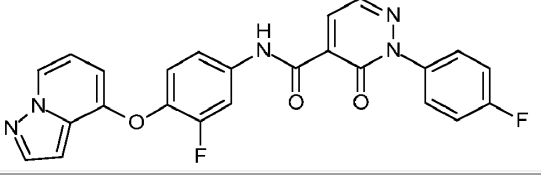
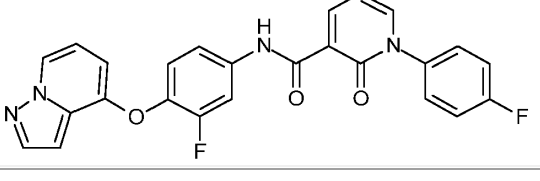
45

50

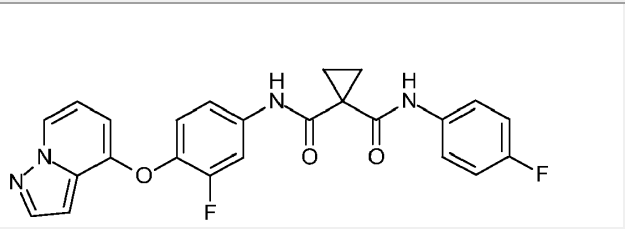
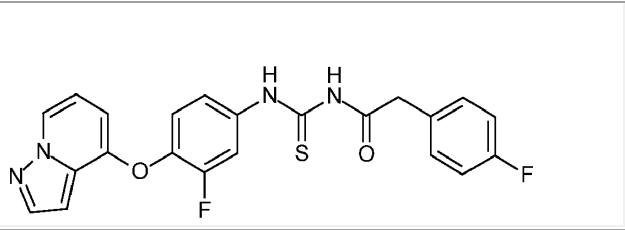
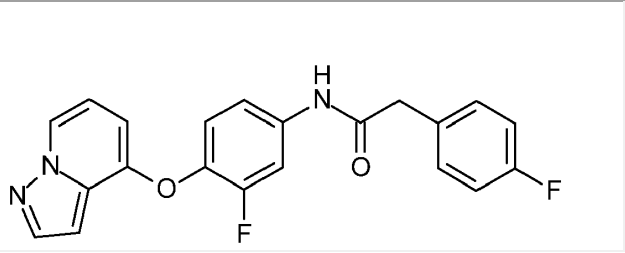
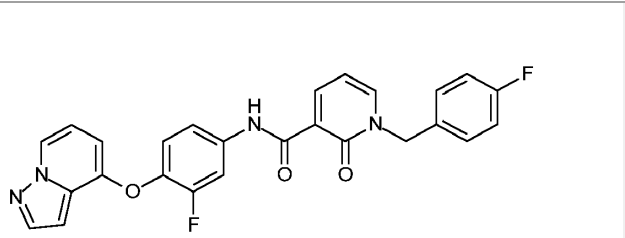
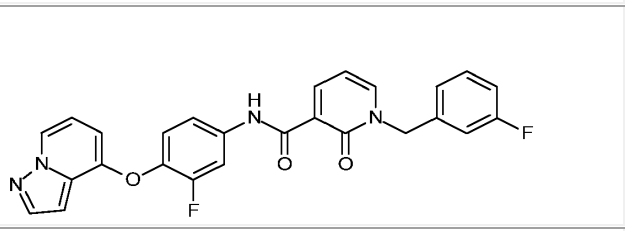
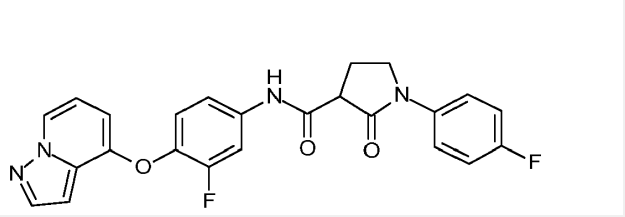
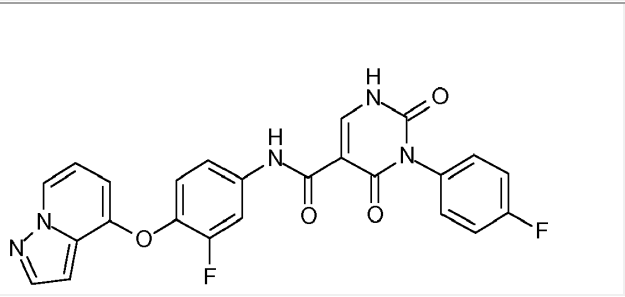
55

60

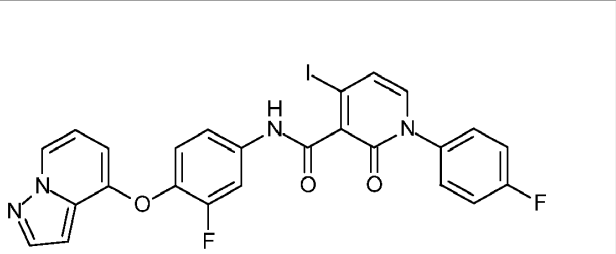
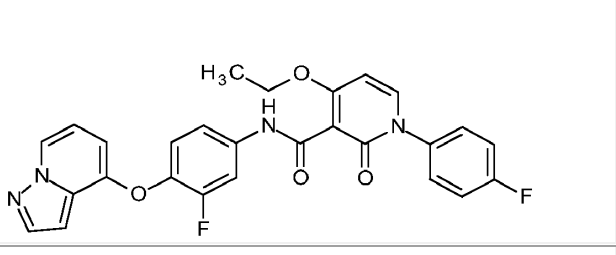
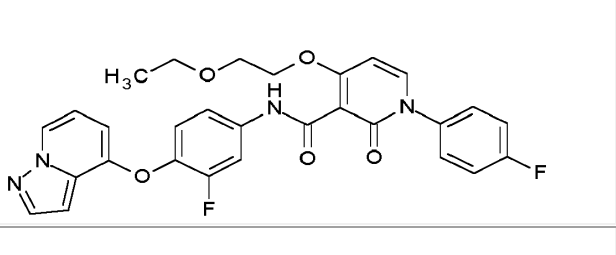
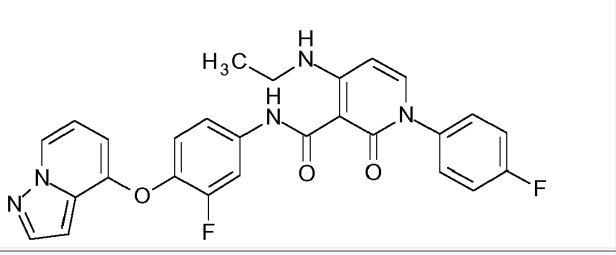
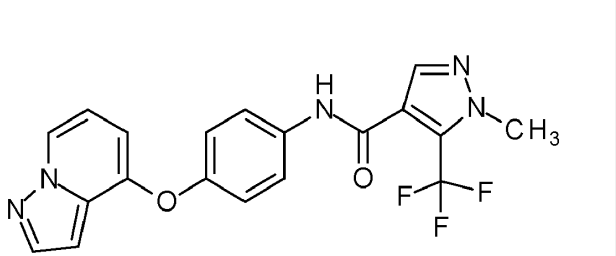
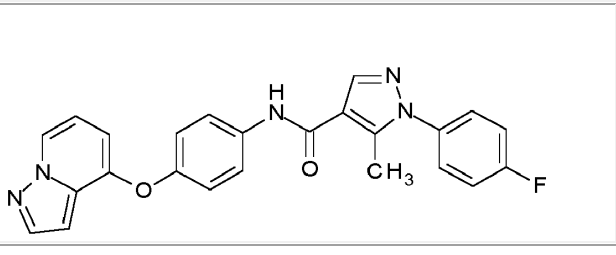
65

| Estructura del compuesto | N° de ej. | Cl ₅₀ de AXL (nM) | Cl ₅₀ de c-Met (nM) |
|---|-----------|------------------------------|--------------------------------|
|  | 1 | C | A |
|  | 2 | D | NA |
|  | 3 | C | NA |
|  | 4 | B | A |

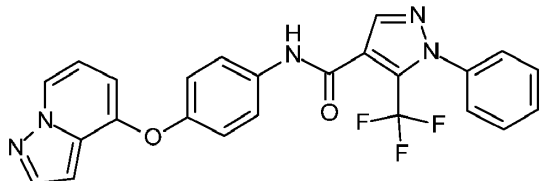
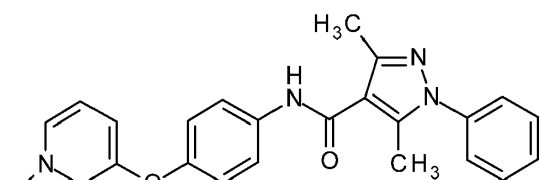
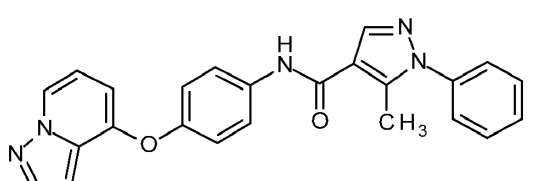
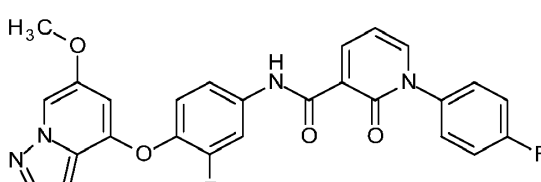
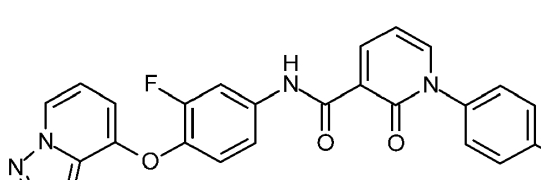
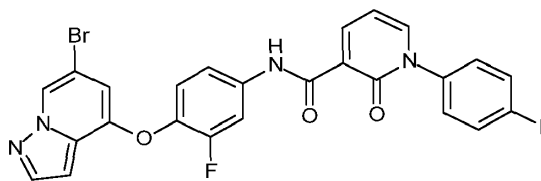
(continúa)

| | | | | |
|----|---|-----------|---|----|
| 5 |  | 5 | D | A |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 6 | D | B |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 7 | D | NA |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 8 | D | C |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 9 | D | C |
| 50 | | | | |
| 55 |  | 10 | D | B |
| 60 | | | | |
| 65 |  | 11 | C | B |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|----|---|---|
| 5 |  | 12 | C | B |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 13 | C | A |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 14 | C | B |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 15 | C | B |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 17 | D | D |
| 50 | | | | |
| 55 |  | 18 | D | D |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|-----------|---|---|
| 5 |  | 19 | D | D |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 20 | D | D |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 21 | D | D |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 22 | D | C |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 23 | D | C |
| 50 | | | | |
| 55 |  | 24 | B | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

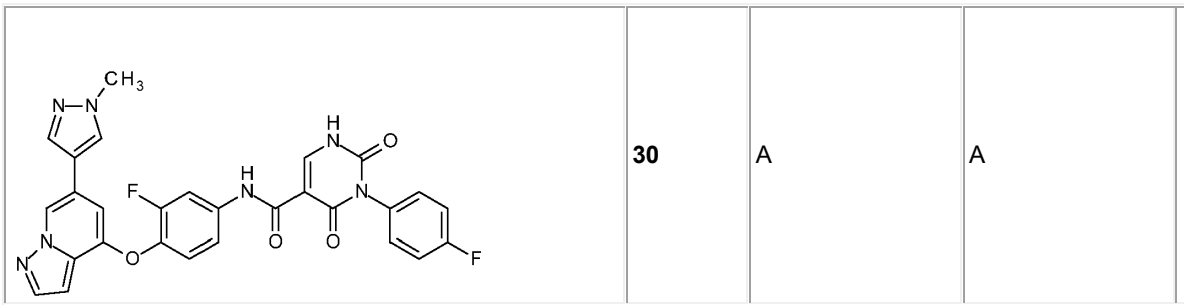
(continúa)

| | | | | |
|----|--|----|---|---|
| 5 | | 25 | A | A |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 25 | | 26 | A | A |
| 30 | | | | |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 30 | | 27 | A | A |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 40 | | 28 | B | A |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 50 | | 29 | A | A |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |

(continúa)

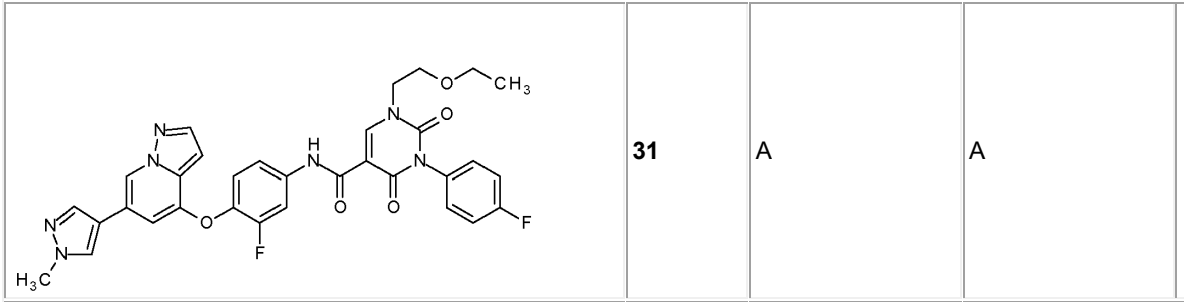
5

10



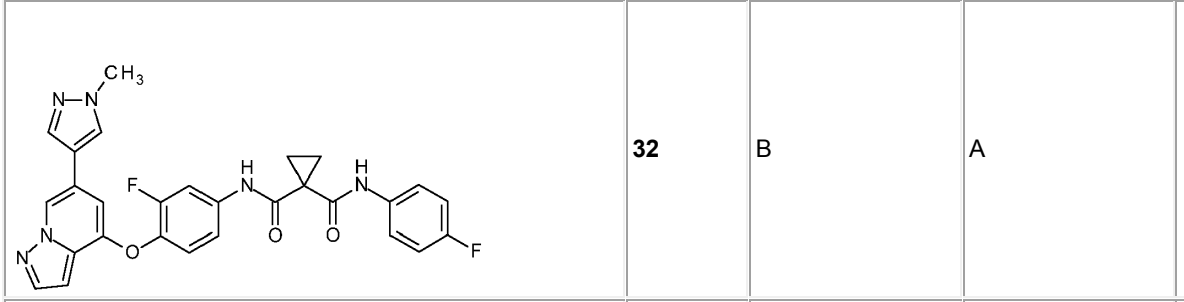
15

20



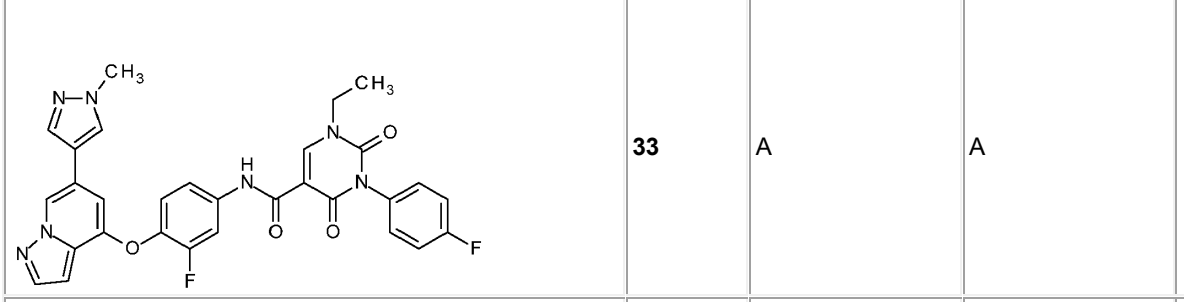
25

30



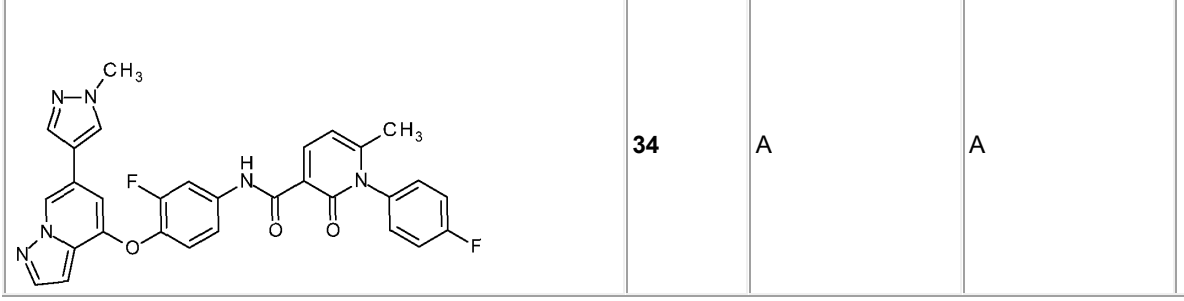
35

40



45

50



55

60

65

(continúa)

| | | | | |
|-----|--|----|---|---|
| 5 | | 35 | B | A |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | 36 | B | A |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 37 | B | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |
| 75 | | | | |
| 80 | | 38 | B | A |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | 39 | A | A |
| 110 | | | | |
| 115 | | | | |
| 120 | | | | |
| 125 | | | | |

(continúa)

| | | | | |
|----|--|-----------|---|----|
| 5 | | 40 | A | A |
| 10 | | | | |
| 15 | | 41 | B | A |
| 20 | | | | |
| 25 | | 42 | A | A |
| 30 | | | | |
| 35 | | 43 | C | NA |
| 40 | | | | |
| 45 | | 44 | A | A |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

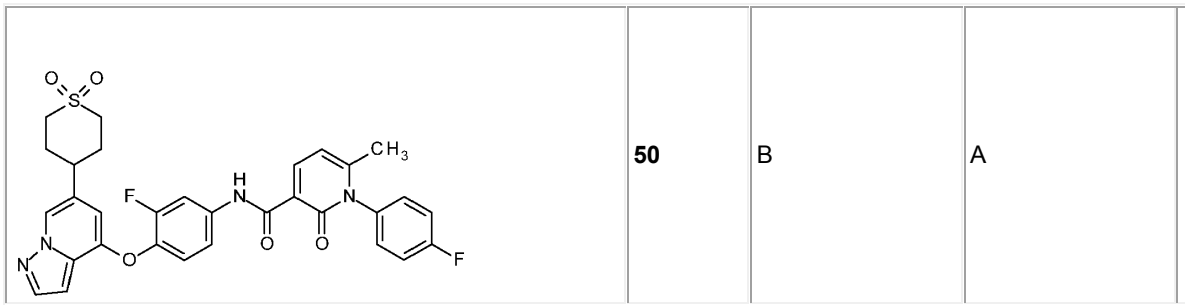
(continúa)

| | | | | |
|----|--|----|---|----|
| 5 | | 45 | C | NA |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | | | |
| 35 | | 46 | C | NA |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | 47 | B | A |
| 30 | | | | |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 48 | C | A |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | 49 | C | NA |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

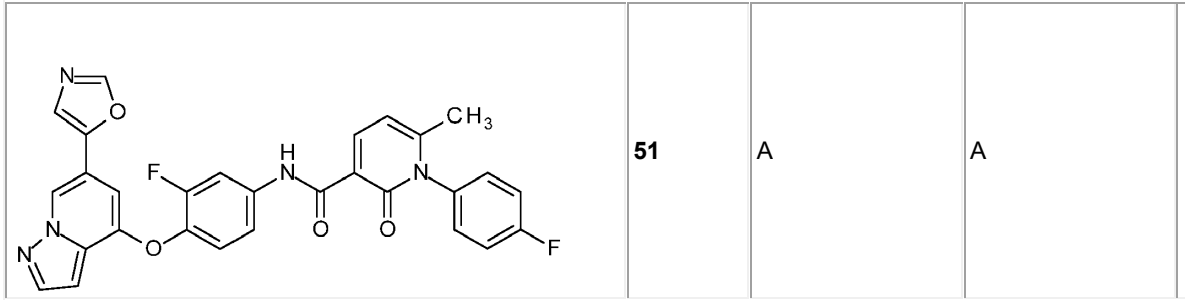
5

10



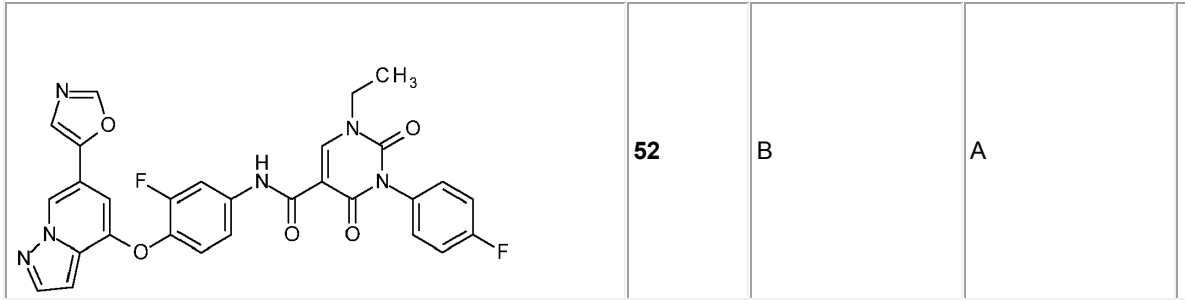
15

20



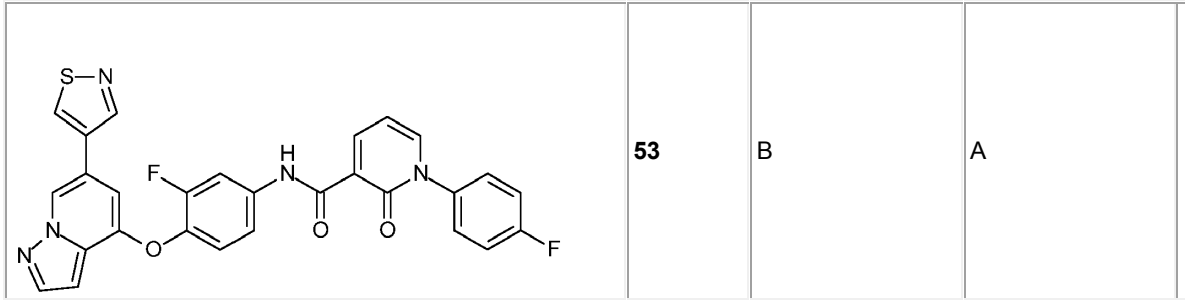
25

30



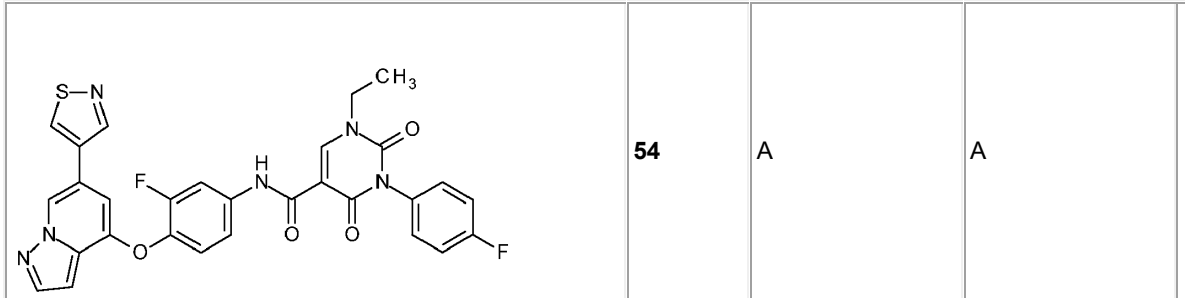
35

40



45

50

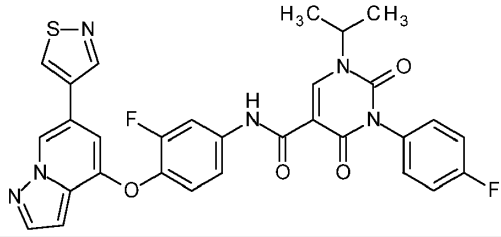
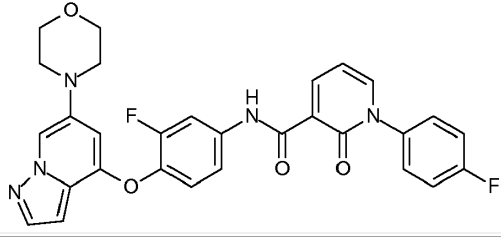
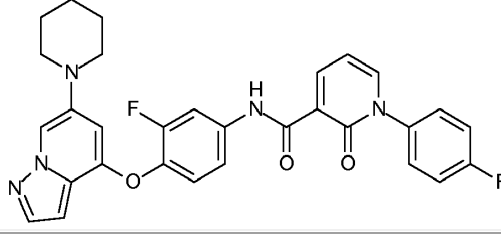
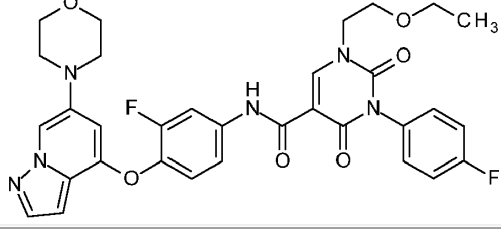
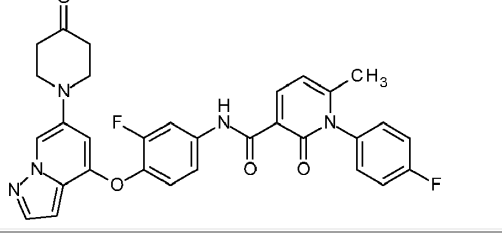


55

60

65

(continúa)

| | | | | |
|----|---|----|---|---|
| 5 |  | 55 | A | A |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 56 | A | A |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 57 | B | A |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 58 | B | B |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 59 | A | B |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |

60

65

(continúa)

| | | | | |
|----|--|-----------|---|----|
| 5 | | 60 | B | A |
| 10 | | | | |
| 15 | | 61 | B | A |
| 20 | | | | |
| 25 | | 62 | A | A |
| 30 | | | | |
| 35 | | 63 | C | B |
| 40 | | | | |
| 45 | | 64 | C | NA |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |

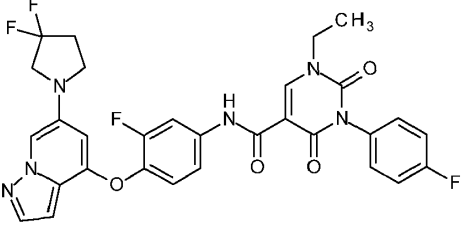
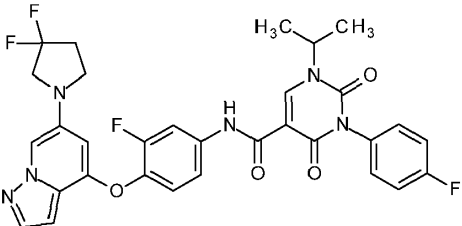
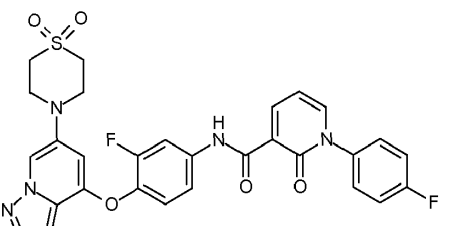
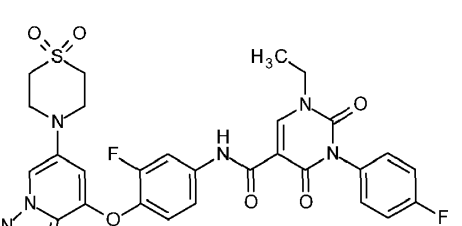
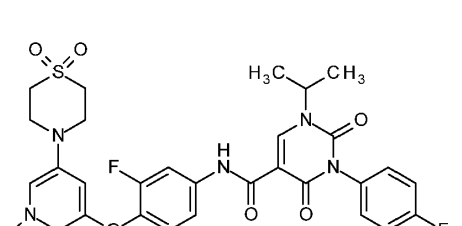
60

65

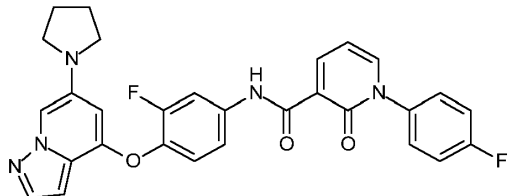
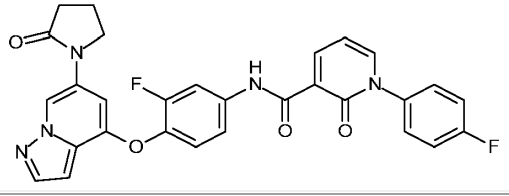
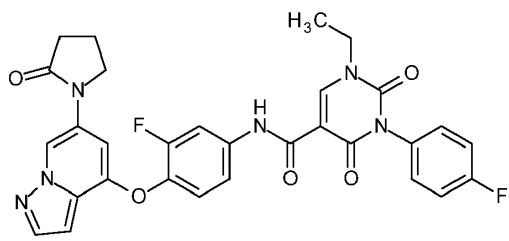
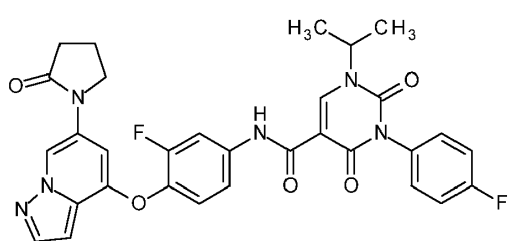
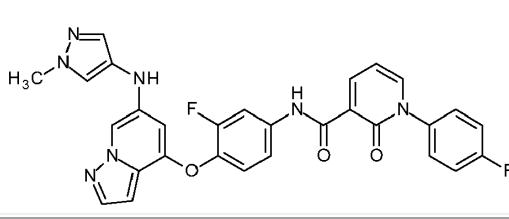
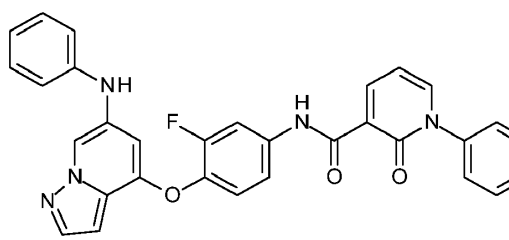
(continúa)

| | | | | |
|-----|--|----|---|----|
| 5 | | 65 | C | NA |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | 66 | B | A |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 67 | B | B |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |
| 75 | | | | |
| 80 | | 68 | A | A |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | 69 | B | B |
| 110 | | | | |
| 115 | | | | |
| 120 | | | | |
| 125 | | | | |

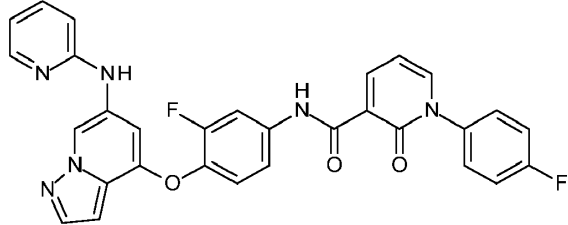
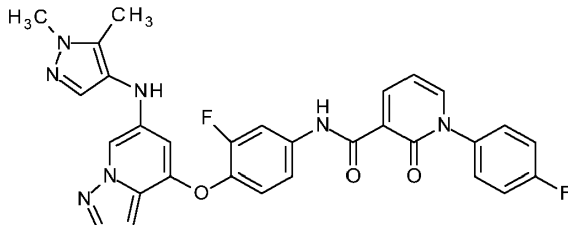
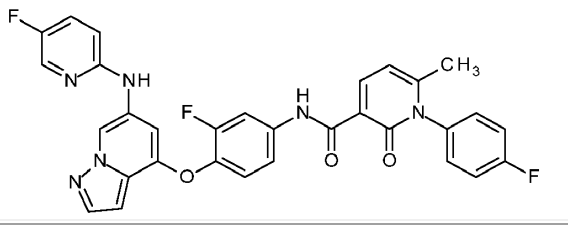
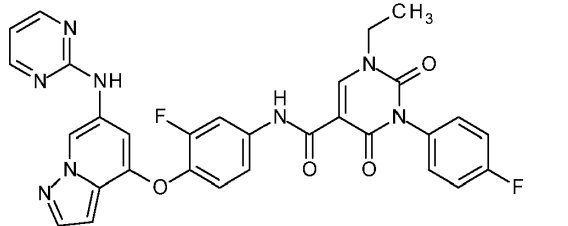
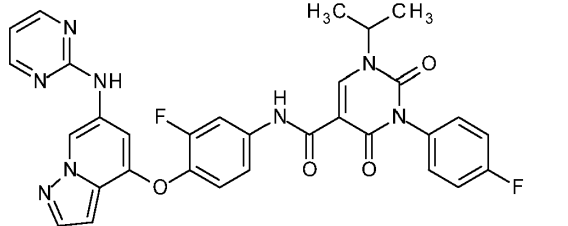
(continúa)

| | | | | |
|----|---|-----------|---|---|
| 5 |  | 70 | B | B |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 71 | B | B |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 72 | B | B |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 73 | B | A |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 74 | B | A |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

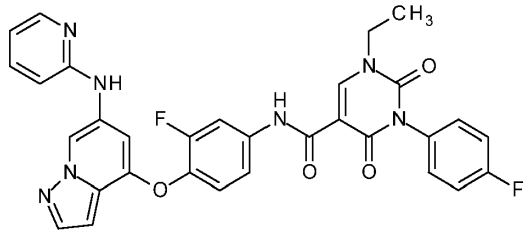
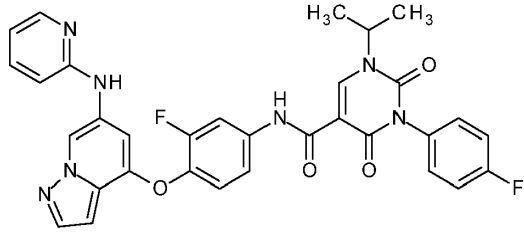
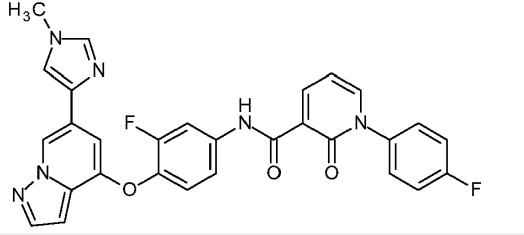
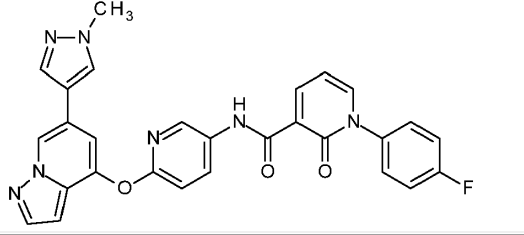
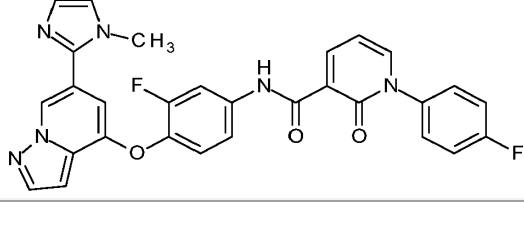
(continúa)

| | | | | |
|----|---|-----------|---|----|
| 5 |  | 75 | B | A |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 76 | B | A |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 77 | B | NA |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 78 | B | A |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 79 | A | A |
| 50 | | | | |
| 55 |  | 80 | B | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

| | | | |
|----|---|-----------|--------|
| 5 | | | |
| 10 |  | 81 | B A |
| 15 | | | |
| 20 |  | 82 | B A |
| 25 | | | |
| 30 |  | 83 | B A |
| 35 | | | |
| 40 |  | 84 | B B |
| 45 | | | |
| 50 |  | 85 | B A |
| 55 | | | |
| 60 | | | |
| 65 | | | |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|-----------|---|---|
| 5 |  | 86 | B | B |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 87 | B | B |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 88 | A | A |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 89 | B | A |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 90 | B | A |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |

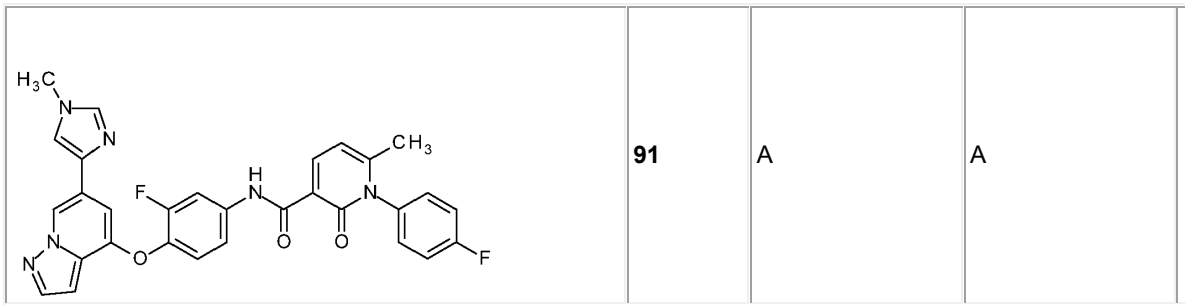
60

65

(continúa)

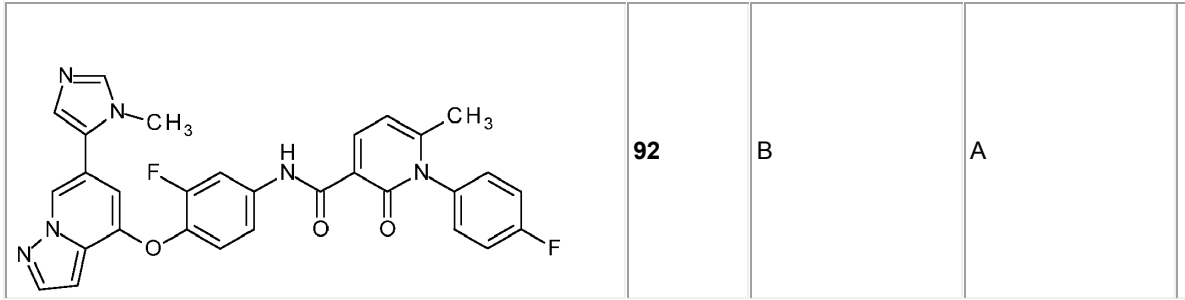
5

10



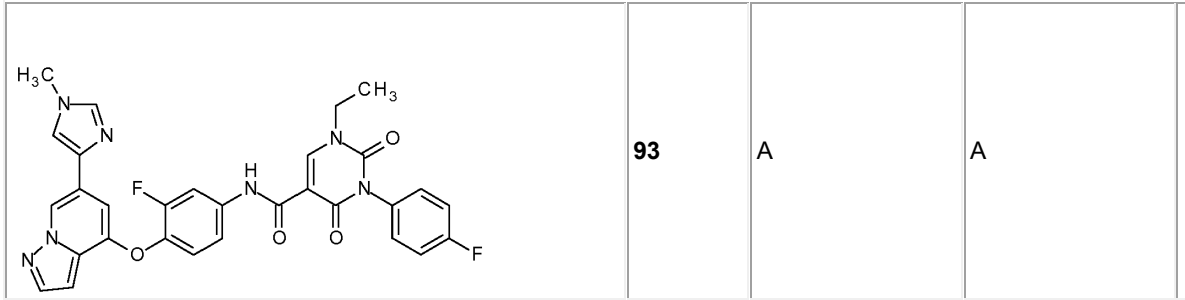
15

20



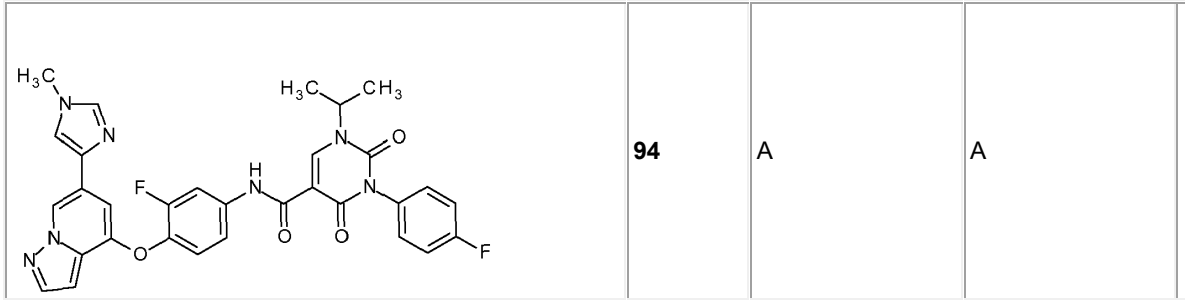
25

30



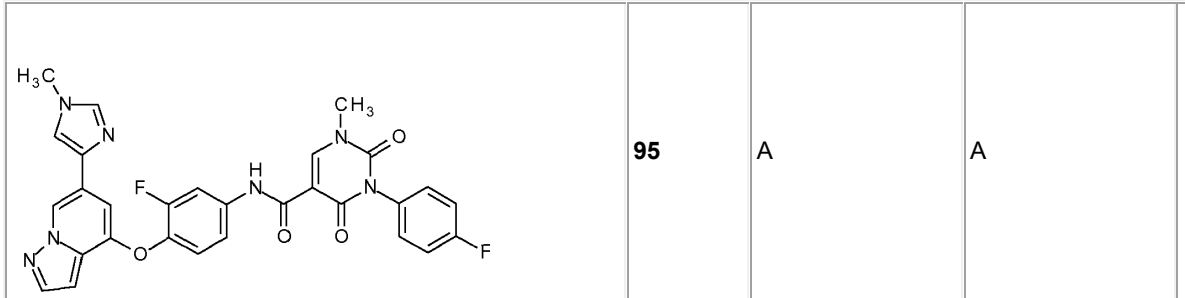
35

40



45

50

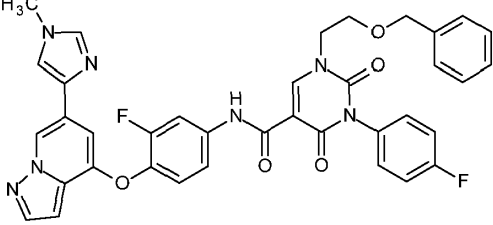
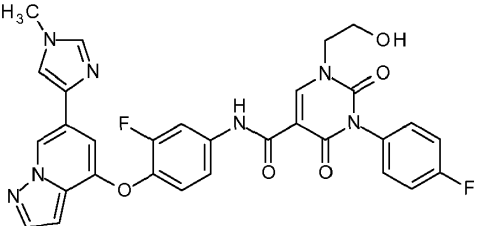
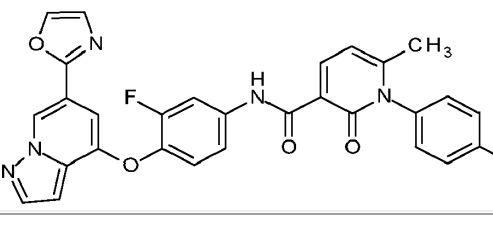
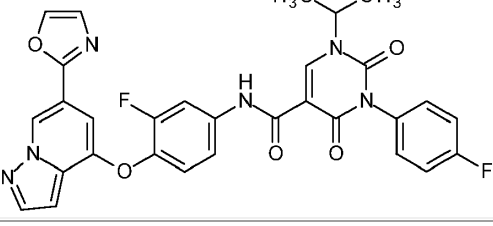
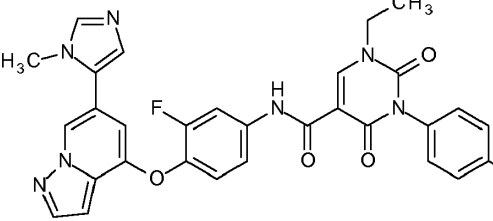


55

60

65

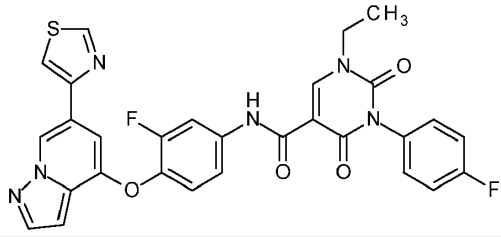
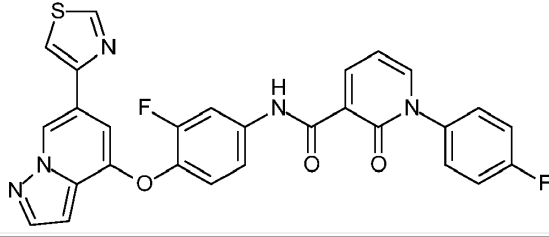
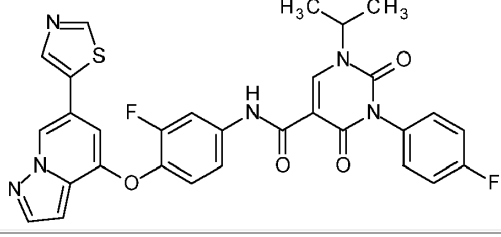
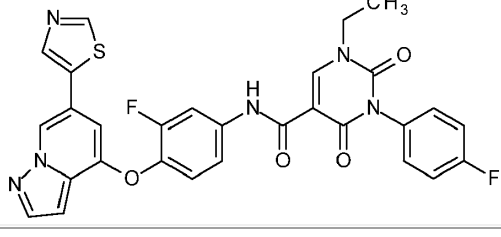
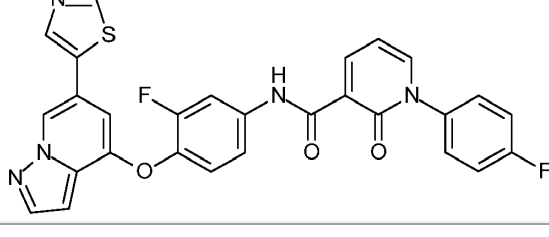
(continúa)

| | | | | |
|----|---|------------|---|---|
| 5 |  | 96 | A | B |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 97 | B | A |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 98 | B | A |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 99 | A | A |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 100 | B | A |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |

60

65

(continúa)

| | | | | |
|----|---|------------|---|---|
| 5 | | | | |
| 10 |  | 101 | A | A |
| 15 | | | | |
| 20 |  | 102 | A | A |
| 25 | | | | |
| 30 |  | 103 | A | A |
| 35 | | | | |
| 40 |  | 104 | A | A |
| 45 | | | | |
| 50 |  | 105 | B | A |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| | | | |
|--|-------------------|----------|----------|
| | <p>106</p> | <p>B</p> | <p>A</p> |
| | <p>107</p> | <p>A</p> | <p>A</p> |
| | <p>108</p> | <p>B</p> | <p>A</p> |
| | <p>109</p> | <p>B</p> | <p>A</p> |
| | <p>110</p> | <p>A</p> | <p>B</p> |

(continúa)

| | | | | |
|-----|--|-----|---|----|
| 5 | | 111 | C | NA |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | 112 | A | A |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 113 | A | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |
| 75 | | | | |
| 80 | | 114 | A | A |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | 115 | B | A |
| 110 | | | | |
| 115 | | | | |
| 120 | | | | |
| 125 | | | | |

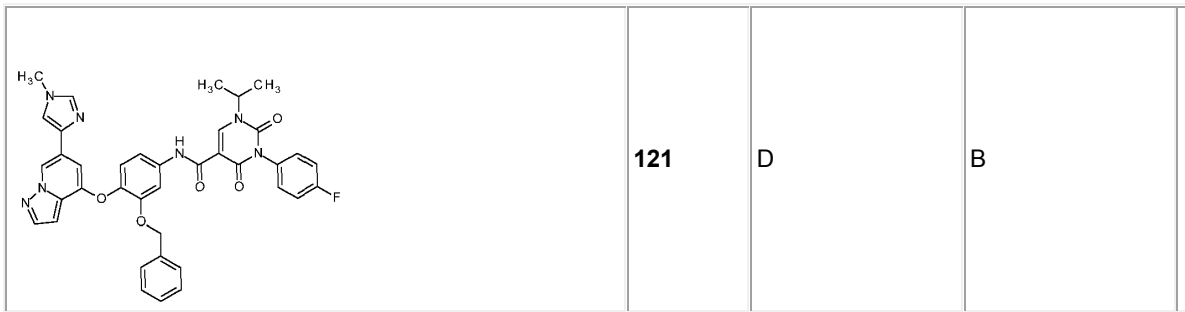
(continúa)

| | | | | |
|-----|--|-------------------|----------|-----------|
| 5 | | <p>116</p> | <p>B</p> | <p>A</p> |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | <p>117</p> | <p>C</p> | <p>NA</p> |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | <p>119</p> | <p>D</p> | <p>B</p> |
| 75 | | | | |
| 80 | | | | |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | | | |
| 110 | | | | |

(continúa)

5

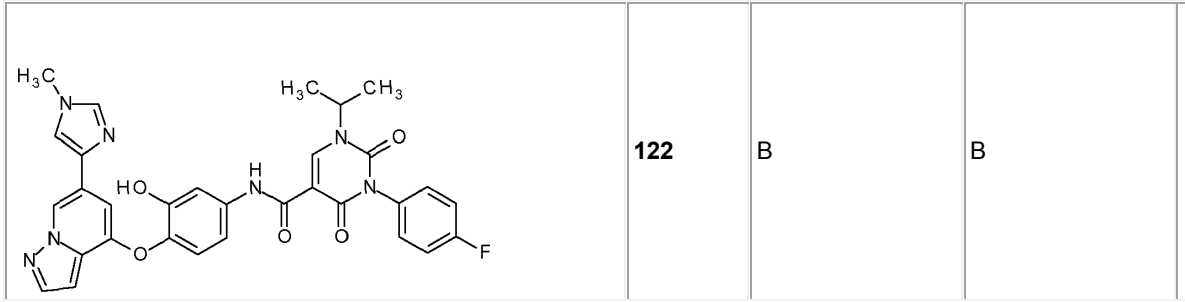
10



15

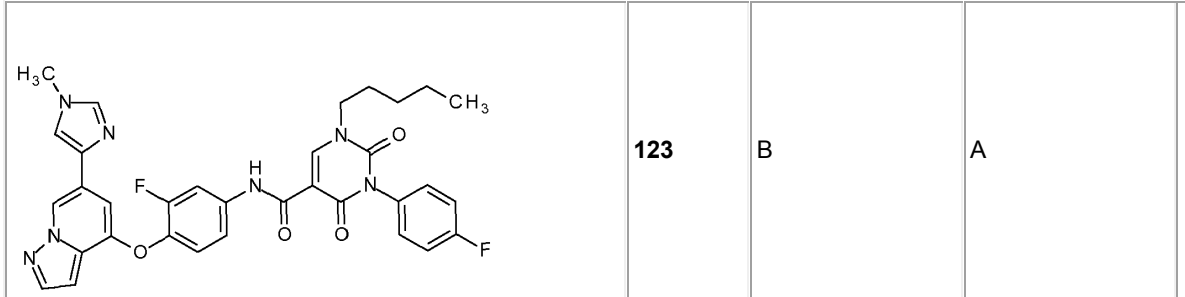
20

25



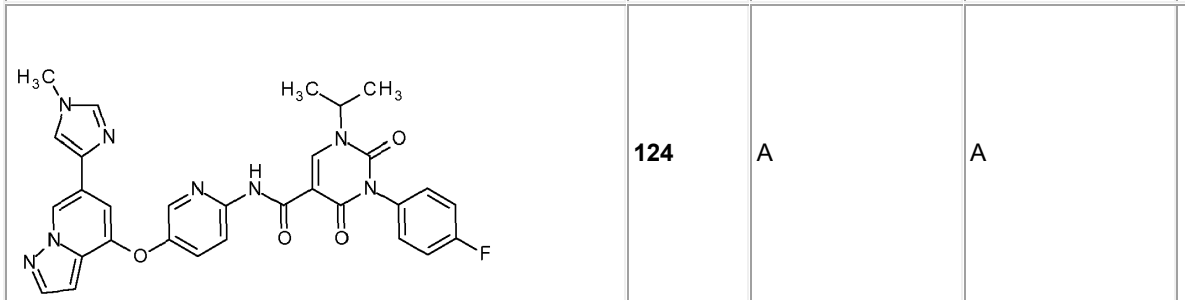
30

35



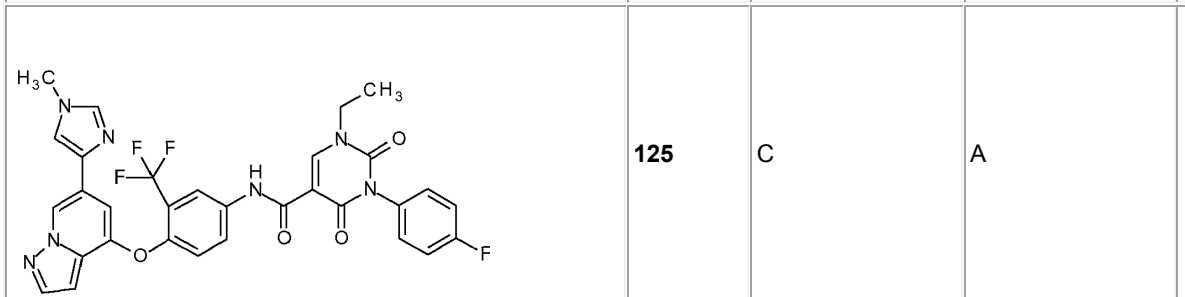
40

45



50

55



60

65

(continúa)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

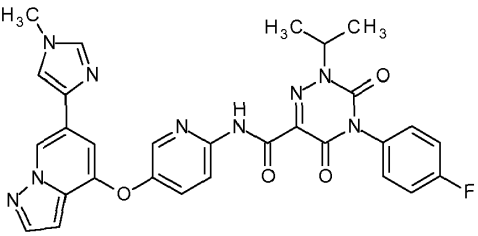
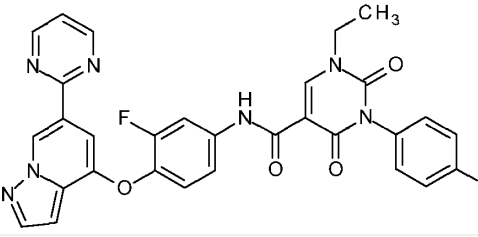
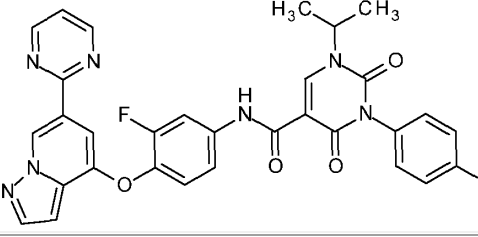
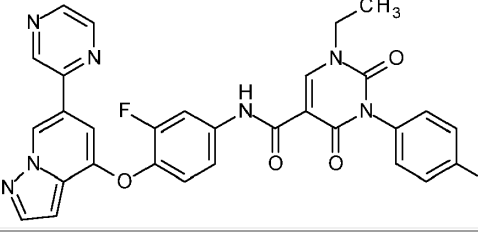
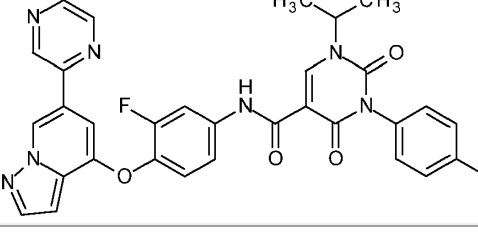
55

60

65

| | | | |
|--|-------------------|----------|-----------|
| | <p>126</p> | <p>B</p> | <p>B</p> |
| | <p>127</p> | <p>C</p> | <p>NA</p> |
| | <p>128</p> | <p>A</p> | <p>A</p> |
| | <p>129</p> | <p>A</p> | <p>A</p> |
| | <p>130</p> | <p>B</p> | <p>A</p> |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|------------|---|---|
| 5 |  | 131 | B | A |
| 10 | | | | |
| 15 |  | 132 | B | B |
| 20 | | | | |
| 25 |  | 133 | B | B |
| 30 | | | | |
| 35 |  | 134 | B | B |
| 40 | | | | |
| 45 |  | 135 | B | B |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

| | | | | |
|-----|--|-----|---|---|
| 5 | | 136 | B | B |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | 137 | B | B |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 138 | B | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |
| 75 | | | | |
| 80 | | 139 | C | A |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | 140 | C | B |
| 110 | | | | |
| 115 | | | | |
| 120 | | | | |
| 125 | | | | |

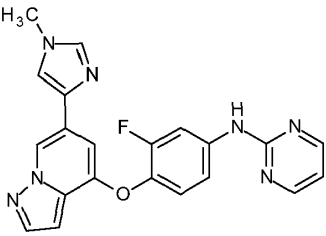
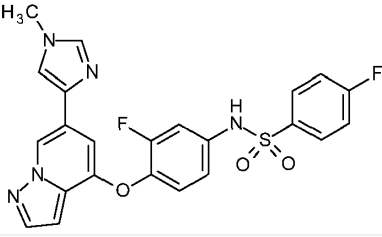
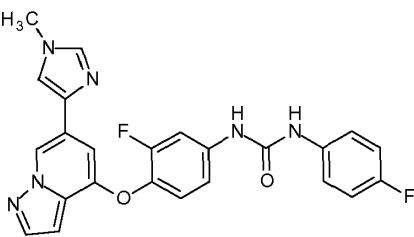
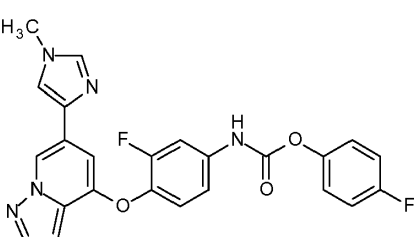
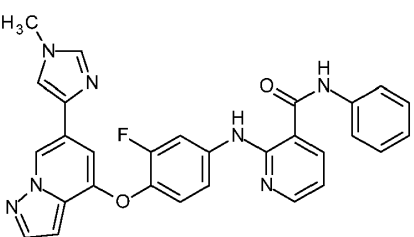
(continúa)

| | | | | |
|-----|--|------------|---|----|
| 5 | | 141 | B | B |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | 142 | A | A |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |
| 45 | | | | |
| 50 | | | | |
| 55 | | 143 | B | A |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |
| 70 | | | | |
| 75 | | | | |
| 80 | | 144 | C | NA |
| 85 | | | | |
| 90 | | | | |
| 95 | | | | |
| 100 | | | | |
| 105 | | 145 | C | NA |
| 110 | | | | |
| 115 | | | | |
| 120 | | | | |
| 125 | | | | |

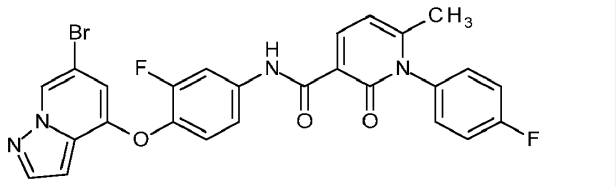
(continúa)

| | | | | |
|----|--|-----|---|---|
| 5 | | 146 | B | A |
| 10 | | | | |
| 15 | | 147 | A | A |
| 20 | | | | |
| 25 | | 148 | A | B |
| 30 | | | | |
| 35 | | 149 | A | B |
| 40 | | | | |
| 45 | | 150 | B | B |
| 50 | | | | |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|------------|---|----|
| 5 | | | | |
| 10 |  | 152 | D | D |
| 15 | | | | |
| 20 |  | 153 | D | D |
| 25 | | | | |
| 30 |  | 154 | D | NA |
| 35 | | | | |
| 40 |  | 155 | D | NA |
| 45 | | | | |
| 50 |  | 156 | B | NA |
| 55 | | | | |
| 60 | | | | |
| 65 | | | | |

(continúa)

| | | | | |
|----|---|------------|---|---|
| 5 |  | 157 | C | B |
| 10 | | | | |

15

20

25

30

35

40

45

50

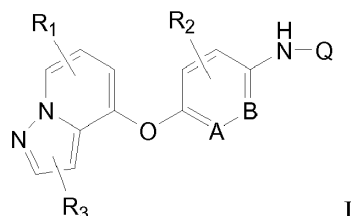
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que

R₁ es H; halo; -alquilo C₁₋₆; -alcoxi C₁₋₆; piridilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; pirazinilo opcionalmente sustituido; pirazolilo opcionalmente sustituido; imidazolilo opcionalmente sustituido; isoxazolilo opcionalmente sustituido; oxazolilo opcionalmente sustituido; tiazolilo opcionalmente sustituido; isotiazolilo opcionalmente sustituido; morfolinilo opcionalmente sustituido; piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido; tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido; pirrolidinilo opcionalmente sustituido; 1,1-dióxido de tetrahidropiranilo; 1,1-dióxido de tiomorfolinilo; pirrolidinil-ona; piperidinil-ona; -NH-arilo opcionalmente sustituido; -NH-piridilo opcionalmente sustituido; -NH-pirimidinilo opcionalmente sustituido; -C(O)NH-alquilo C₁₋₆; -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; -NHS(O)₂alquilo C₁₋₆; -N(alquilo C₁₋₆alkyl)S(O)₂alquilo C₁₋₆; -NHC(O)alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)alquilo C₁₋₆; -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)O-alquilo C₁₋₆; -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆; -N-alquilo C₁₋₆C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; -NHC(O)-piperazinilo opcionalmente sustituido; o -N-alquilo C₁₋₆C(O)-piperazinilo opcionalmente sustituido;

cada R₂ es independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -OH, -O-alcarilo o trihalo-alquilo;

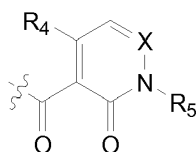
R₃ es H o halógeno;

A es CR₂ o N;

B es CR₂ o N;

Q es -S(O)₂arilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; piridilo opcionalmente sustituido con halo o -C(O)NH-fenilo; pirimidinilo; pirazinilo; -C(O)-NHC(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆;

-C(S)-NH-C(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; -C(O)-alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; -C(O)NH-arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; -C(O)-O-arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; o



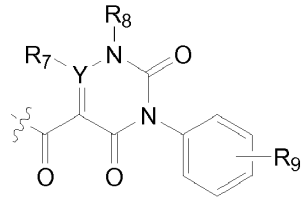
en la que X es CR₆, donde R₆ es H o alquilo C₁₋₆; o N;

R₄ es H; alcoxi C₁₋₆; halo; -O-alquilenilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; -NH-alquilo C₁₋₆; o -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R₅ es arilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆; o alcarilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₆;

o

5



10

en la que Y es C o N;

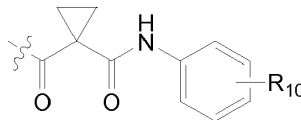
R₇ es H o alquilo C₁₋₆;

15

R₈ es H; alquileno C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquileno C₁₋₆-O-alcarilo C₁₋₆; o alquileno C₁₋₆-OH;

R₉ es H, alquilo C₁₋₆; o halo;

20 o



25

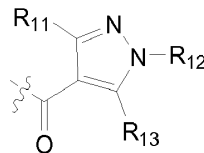
en la que

30

R₁₀ es H; halo; o alquilo C₁₋₆;

o

35



40

en la que

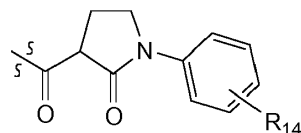
45

R₁₁ es H o alquilo C₁₋₆;

R₁₂ es H; alquilo C₁₋₆; o arilo opcionalmente sustituido con halo

R₁₃ es H; alquilo C₁₋₆; o trihalo-alquilo C₁₋₆;

50 o



55

en la que

60

R₁₄ es H; alquilo C₁₋₆; o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es CR₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

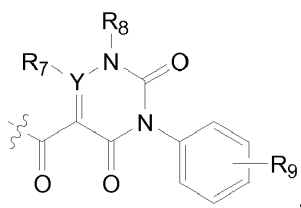
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que B es CR₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que cada R₂ es independientemente H o halo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que halo es F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₃ es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Q es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Y es C; R₇ es H; es H, alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y R₉ es halo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₁ es imidazolilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

[3-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-etoxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-oxazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-isotiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-etoxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

[3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

- [3-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 5 [3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- [3-metil-4-(6-morfolin-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 10 {4-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 15 {4-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 20 {4-[6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 2-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 25 {3-fluoro-4-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 30 {3-fluoro-4-[6-(pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 35 {3-fluoro-4-[6-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 40 {3-fluoro-4-[6-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(3-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 45 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 50 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 1-(2-benciloxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 55 {3-fluoro-4-(6-oxazol-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 60 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil}-amida de ácido 3-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 65

- [3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 5 [3-fluoro-4-(6-tiazol-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- [3-fluoro-4-(6-tiazol-4-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 10 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 15 {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 20 {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-il}-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 25 {6-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-piridin-3-il}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 30 {3-metoxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 35 {3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 40 {3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1-pentil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 45 {5-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-piridin-2-il}-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 50 {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-2-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 55 [3-fluoro-4-(6-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- 60 [3-fluoro-4-(6-pirimidin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isotopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- [3-fluoro-4-(6-pirazin-5-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- 65

- [3-fluoro-4-(6-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isoptopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 5 {3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 10 Dimetilamida de ácido 4-(2-Fluoro-4-[[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
- Dimetilamida de ácido 4-(4-[[1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
- 15 [3-fluoro-4-(6-metanosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- [3-fluoro-4-(6-metanosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isoptopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 20 [4-(6-acetilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- [4-(6-acetilamino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 25 {4-[6-(acetil-metil-amino-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- 30 {4-[6-(acetil-metil-amino)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(3,3-dimetilurea)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-carboxílico;
- 35 {4-[6-(3,3-dimetil-ureido)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isoptopil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 40 Éster metílico de ácido 4-(4-[[1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-2-fluoro-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]carbámico;
- Éster metílico de ácido [4-(2-Fluoro-4-[[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]-carbámico; y
- 45 (3-fluoro-4-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-amino]-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 55 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 60 {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-benciloxi-etil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 65

- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-3H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 5 {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-metil-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 10 {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 15 {3-metoxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 20 {3-benciloxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 25 {3-hidroxi-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1-pentil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 30 {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 1-etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 35 {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-3-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico; y
- {4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-2-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 1, que es {3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-iloxi]-fenil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 13. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente.
- 50 15. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 14, en el que el cáncer es leucemia, cáncer de colon, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de mama o cáncer cerebral.
- 55
- 60
- 65